FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1974 N° 154

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

L'HEPATITE ALCOOLIQUE AIGÜE

par

Mme M. Béatrice BOREL

Née Chauvenet le 11 Mai 1946 à CAEN -14-

Présentée et Soutenue Publiquement le 22 MAI 1974

Président: M. le Professeur, **P. Rousselot**

A.C.E.M.C. Editeur.

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1974 *N°*

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

L'HEPATITE ALCOOLIQUE AIGÜE

par

M.me Béatrice BOREL

Née Chauvenet le 11 Mai 1946 à CAEN -14-

Présentée et Soutenue Publiquement le.....

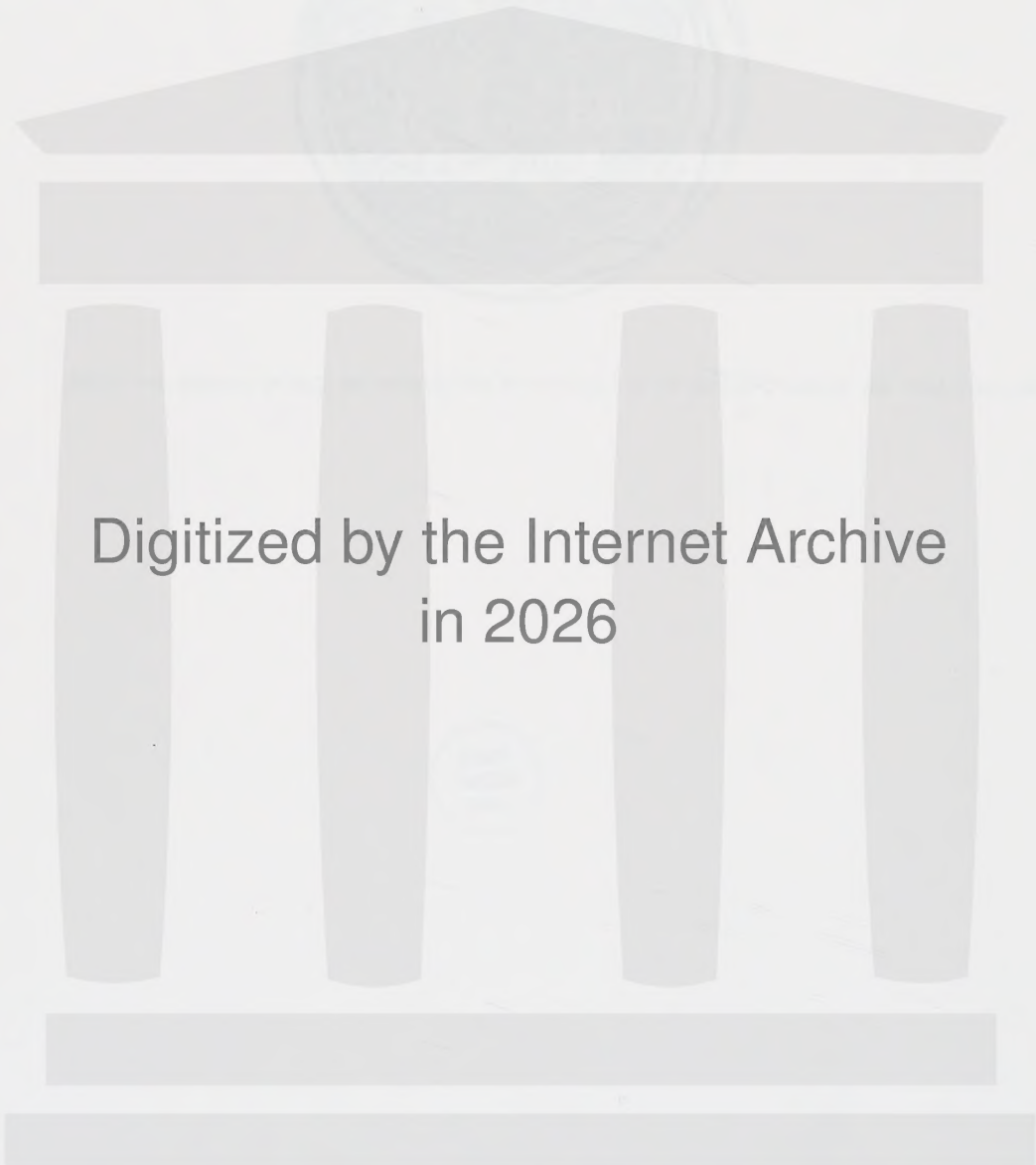
Président: M. le Professeur, **P. Rousselot**

A.C.E.M.C. Editeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438

Imprimé à CAEN par A.C.E.M.C. Polycopie


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550819_0006

Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

Professeurs

MM.	EVRARD	Clinique chirurgicale A
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
	LEMENAGER	Clinique médicale A
	LEVY	Clinique obstétricale
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	MORIN	Séméiologie médicale
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	IZARD	Histologie et Embryologie
	MOREL	Bactériologie, Virologie
	POILPRE	Psychiatrie
	THERET	Histologie et Embryologie
	VENEZIA	Pédiatrie-génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electro-radiologie
Mlle	DENIZET	Radiologie
MM.	DESCHAMPS	Dermatologie
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	LECHEVALIER	Neurologie
	LEYMARIE	Biochimie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologique
	MOULIN	Pharmacologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	THOMAS	Immunologie, Hématologie
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de Conférences associé)

A mon mari,

avec tout mon amour

A Thomas, Matthieu et Alice,

avec tous mes efforts pour être une vraie Maman

A ma famille,

A mes amis,

A la mémoire de Monsieur le Docteur J. ROUSSELOT,

A Monsieur le Docteur P. ROUSSELOT,
Professeur d'Anatomie Pathologique,

Je suis heureuse de lui témoigner ici ma reconnaissance pour tout ce que je lui dois de ma formation et pour la confiance qu'il a toujours bien voulu m'accorder.

A Monsieur le Docteur A. VALLA,

Professeur de Médecine Générale et de Thérapeutiqu

pour toutes les connaissances cliniques qu'il m'a transmises et pour la sympathie qu'il m'a toujours témoignée.

A Monsieur le Docteur J.C. MANDARD,

Maître de Conférence Agrégé d'Anatomie Pathologiqu

Avec toute ma gratitude pour la vigueur de son enseignement et pour les conseils avisés qu'il accepte toujours de me donner.

A Monsieur le Docteur AUBRION,

qui a bien voulu participer au jury de cette thèse

A Madame le Docteur A.M. MANDARD,

qui a fait l'étude électronique de la troisième observation et dont l'aide m'a été si précieuse dans la réalisation de mon travail.

A tous mes Maîtres de la Faculté de Médecine de Caen,

Je voudrais aussi remercier le personnel du laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'hôpital de Caen, dont l'ambiance heureuse donne du coeur à l'ouvrage.

I N T R O D U C T I O N .

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Parmi les cent cinquante biopsies hépatiques que nous avons examinées au laboratoire d'Anatomie Pathologique du Centre Hospitalier de CAEN, de Juin 1972 à Décembre 1973, nous avons eu l'occasion d'observer cinq cas de morphologie tout à fait particulière : les hépatocytes y sont souvent en état de tuméfaction trouble, ou contiennent des corps de MALLORY, ou même sont nécrosés, remplacés par un amas de substance hyaline entouré d'une réaction inflammatoire à polynucléaires. A cette hitologie bien spéciale correspond toujours le même tableau clinique : un sujet jeune, éthylique chronique, très fatigué, présente des douleurs abdominales, avec de la fièvre, puis un ictère, et à l'examen on trouve une importante hépatomégalie. La numération formule sanguine montre une polynucléose neutrophile, la vitesse de sédimentation est accélérée, il existe des signes d'insuffisance hépatocellulaire.

L'étude de la littérature nous a permis de retrouver la description de ce même tableau, tout d'abord par PHILLIPS et DAVIDSON (71) en 1954 sous le terme d'insuffisance hépatique aiguë de l'alcoolique chronique, puis par d'autres auteurs, en particulier BECKETT (8) en 1961 qui introduit la dénomination d'hépatite alcoolique aiguë que nous avons conservée car elle nous semble la plus parlante.

Le sujet de notre travail étant "l'hépatite alcoolique aiguë", ce n'est pas exactement la question du mode de filiation hyaline cirrhose que nous allons envisager. Cette question particulièrement importante a été très bien étudiée par les auteurs de Montpellier (11-12-13-14). Mais compte tenu de la rareté des cas d'hépatite alcoolique aiguë, nos cinq observations constituent déjà un matériel intéressant et nous allons essayer de préciser autant que possible les différents éléments de ce syndrome qui nous parait en effet constituer une véritable entité anatomoclinique, parfois méconnue ou plus ou moins confondue avec les autres manifestations de l'alcoolisme chronique.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

DEFINITION

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

L'hépatite alcoolique aiguë se traduit par l'association, dans un contexte d'altération de l'état général chez un éthylique jeune de fièvre et de douleurs abdominales avec, à l'examen, un ictère et une hépatomégalie.

Sur le plan biologique, l'atteinte hépatique est concrétisée par un syndrome lésionnel, un syndrome inflammatoire, des signes plus ou moins marqués d'insuffisance, une modification de la clearance de la Brome Sulfone Phtaleine, une cholostase plus ou moins nette. Elle s'accompagne d'anomalies hématologiques avec anémie et hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. La vitesse de sédimentation est accélérée.

L'histopathologie est très singulière avec des images de tuméfaction trouble des hépatocytes, qui contiennent souvent des corps de MALLORY (hyaline alcoolique). Parfois même ces hépatocytes sont nécrosés et remplacés par une masse hyaline entourée d'une réaction inflammatoire plus ou moins aiguë d'abord polynucléaires disposés en couronne autour de la hyaline puis macrophages et tissu collagène. L'architecture normale du foie est en conséquence toujours modifiée, parfois elle n'est plus reconnaissable. Enfin, on note de la stéatose, mais nous la citons en dernière position car elle nous parait plus contingente.

La réalité n'est pas aussi simple : parfois la notion d'intoxication éthylique n'est pas évidente et il faut bien reconnaitre qu'exception faite de l'histopathologie, les autres éléments du syndrome, pris isolément, ne sont pas caractéristiques ; ailleurs, la notion d'intoxication est nette, mais c'est alors souvent en association avec d'autres manifestations d'alcoolisme (délirium, polynévrite, ou même cirrhose) qu'existent les symptomes, d'où des tableaux complexes et de diagnostic difficile.

Il nous parait utile d'apporter ici quelques précisions : on entend habituellement sous le terme de dégénérescence hyaline, l'état correspondant à la présence dans le cytoplasme d'un hépatocyte, d'un amas de hyaline ou corps de MALLORY. Le terme de nécrose hyaline désigne une nécrose cellulaire particulière par le fait que l'hépatocyte est remplacé par une masse de substance amorphe "transparente comme le verre", mais ceci ne signifie pas nécessairement que c'est la présence de dépôt hyalin qui entraîne la mort cellulaire. Nous reviendrons sur ce point dans la discussion, et pour éviter toute équivoque nous emploierons le terme de nécrose avec hyaline dans notre étude pour décrire la lésion hépatocytaire typique de l'hépatite alcoolique aiguë.

H I S T O R I Q U E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

C'est en 1911 que MALLORY a décrit dans la cirrhose éthylique, une forme particulière de nécrose hépatocytaire, la nécrose avec hyaline. Il considérait cette lésion comme spécifiquement due à l'alcool, responsable de la constitution de la cirrhose dont la stéatose n'était pour lui qu'une banale complication, et apportait ainsi son opinion sur le problème de l'histoire naturelle de la cirrhose qui préoccupait les pathologistes depuis sa première description anatomique par LAENNEC en 1819.

Mais c'est seulement en 1954 que deux auteurs anglosaxons, PHILLIPS et DAVIDSON frappés par une image histologique très particulière associant dégénérescence ou nécrose avec hyaline des hépatocytes et infiltrat leucocytaire avec tendance à la perte de l'architecture normale du foie ont étudié la signification clinique de ce tableau morphologique et décrit le syndrome "d'insuffisance hépatique aiguë de l'alcoolique chronique."

Par la suite d'assez nombreuses études ont été effectuées, portant plus sur la hyaline ou ses rapports avec la cirrhose que sur le tableau anatomo-clinique qui nous intéresse, ceci sans doute d'une part à cause de la complexité réelle du mode de constitution des cirrhoses, d'autre part à cause de la rareté de l'hépatite alcoolique aiguë.

Les travaux portant à proprement parler sur l'hépatite alcoolique aigue sont essentiellement ceux de :

- BECKETT (1961) (8)
- EDMONSON, KUZMA, PETERS et REYNOLDS, qui en 1963 isolent quatorze cas de ce qu'ils appellent la "nécrose hyaline sclérosante du foie" (27).
- CACHIN, GALIAN, GOUFFIER (1971) avec huit observations (18).
- KLEPPING, MICHIELS, VILLAND et CARLI (49) (1973).

A côté ceux de POPPER en 1955 (76) sur trente cinq cas de "cirrhose floride" intéressent des observations dont la morphologie est celle de l'hépatite alcoolique mais dont la clinique n'est pas toujours définie.

Les "cirrhoses intertitielles diffuses" de PEREZ-TAMAYO (1958) (69) paraissent correspondre à un stade évolutif ultérieur de la maladie. Quant aux soixante douze cas de "nécrose hyaline sclérosante" de BERTRAND, REYNOLDS et MICHEL (1965-1966) (11-12-13-14), ce sont pour certains des hépatites alcooliques aigues, pour d'autres des cirrhoses avec hyaline que les auteurs considèrent comme nécessairement secondaires à un épisode d'hépatite alcoolique.

Il faut enfin citer les huit cas "d'hépatite alcoolique sub-aiguë maligne" rapportés par HECHT, CHEVREL, et CAROLI en 1969 (39) qui nous paraissent un peu particuliers dans la mesure où il existait chez tous les malades, à l'inverse de ce qui est généralement noté dans cette affection, une tuberculose ou une colibacillose qui peuvent être à elles seules rendues responsables d'un certain nombre de symptômes requis dans la définition de l'hépatite alcoolique aiguë.

C'est bien ce terme d'hépatite alcoolique aiguë introduit par BECKETT que nous avons choisi d'utiliser, car il nous parait être le plus simple et en même temps le plus exact pour désigner le tableau que nous avons défini.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

P L A N

-:-:-:-:-:-:-

- Définition
- Historique
- Observations personnelles
- Etude de l'hépatite alcoolique aiguë à travers les données de la littérature et nos observations :

  clinique

  biologie

  scintigraphie

  hémodynamique

  anatomie pathologique : optique

  histochimique

  électronique

  évolution : mortelle

  favorable

  cirrhogène

  formes cliniques

  diagnostic

  traitement.

- Discussion
- Conclusion.

O B S E R V A T I O N S

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

1ère Observation

Madame LEG..., 39 ans, cultivatrice à BANVIEU (Orne) est hospitalisée le 13-6-1972 à FLERS pour un ictère.

Jusque là bien portante, elle est mère de onze enfants en bonne santé.

Elle boit habituellement du cidre (quantité non précisée) et deux "cafés gouttes" par jour.

Les troubles ont commencé un mois plus tôt : ictère progressivement croissant, puis douleurs abdominales, et oedèmes des membres inférieurs. Elle aurait alors été soignée à domicile pour une congestion pulmonaire.

A l'entrée de l'hôpital on note :

- un ictère cutanéomuqueux franc.

- une hépatomégalie "monstrueuse", descendant dans la fosse iliaque droite, remontant un peu au dessus de l'ombilic, débordant dans l'hypocondre gauche, un peu ferme, sensible.

- l'absence de splénomégalie.

- surtout une profonde altération de l'état général, avec asthénie intense, amaigrissement (non chiffré).

Le diagnostic clinique est celui de tumeur maligne du foie.

La biologie apporte les renseignements suivants : (le 14-6-1972)

- Numération formule sanguine

globules rouges 3 350 000
globules blancs 14 400

polynucléaires neutrophiles	73 %.
polynucléaires éosinophiles	1 %.
polynucléaires basophiles	0 %.
lymphocytes	14 %.
grands lymphocytes	9 %.
monocytes	3 %.

- Vitesse de sédimentation

80....

- Proteines

69 grammes par litre

albumine	46,7 %
α 1 globulines	4,8 %
α 2 globulines	12,5 %
β globulines	14 %
γ globulines	22 %

- Glycémie
1 gramme par litre

- Taux de prothrombine
45 %

- Transaminases oxaloacétiques
142 Unités

- Transaminases pyruviques
30 Unités

- Cholestérol
5 grammes par litre
rapport $\frac{E}{T}$ = 0,64

- Fer sérique
50 grammes pour 100 millilitres

- Clearance de la Brome Sulfone Phtaleine
K = 0,031.

- Phosphatases alcalines
27 Unités Bodansky

- α foeto proteines
recherche négative

- Antigène Australia
recherche négative

Le 20-6-1972, le taux de prothrombine est à 60 %.

Une ponction biopsie hépatique est pratiquée.

Elle comporte trois fragments allongés de 0,6 ; 0,6 ; et 0,9 centimètres de grand axe. Sur chacun les lésions sont identiques :

On voit alterner des segments où les hépatocytes conservent une disposition trabéculaire normale, de part et d'autre de sinusoides dilatés, et des segments dans lesquels cette architecture a disparu.

Dans les premiers, qui sont les plus étendus, presque toutes les cellules hépatiques contiennent une volumineuse vacuole de stéatose.

Les autres sont parfois centrés par une veine qui pourrait être la veine centrolobulaire, en raison de sa taille et dans la mesure où elle n'est jamais accompagnée de structure canalaire. Les hépatocytes n'y sont plus ordonnés. Ils sont le plus souvent volumineux, à cytoplasme clair contenant quelques granulations ponctiformes dispersées, nettement isolées, de taille variable, rose "brillant" à l'hémalun éosine. Dans certains on trouve en outre les mottes mal limitées plus ou moins volumineuses, dépassant souvent la taille du noyau à côté duquel elles sont situées, formant un réseau rose vif à la coloration standard, correspondant à la hyaline alcoolique telle que l'a décrite MALLORY pour la première fois en 1911 (57) (dégénérescence hyaline).

Assez souvent la cellule est nécrosée (nécrose avec hyaline), le contour cellulaire et le noyau ont disparu, et on voit de la hyaline directement entourée de polynucléaires, de quelques macrophages et de rares fibroblastes qui élaborent un peu de collagène dont les fibres entourent les cellules isolément ou en petits groupes. Il n'y a pas de néogénèse biliaire.

Il existe de rares thrombi biliaires.

La coloration de Perls ne montre pas de fer.

Au PAS, la hyaline est gris pâle un peu rosée, et les grains des cellules volumineuses sont rouges cerise décolorés après diastase, correspondant donc à des grains de glycogène et non à des mitochondries hypertrophiques comme nous l'avions suspecté puisqu'ils ne sont pas rouges après Fuchsine d'ALTMAN.

Au trichrome de MASSON la hyaline est bleu intense, rouge au trichrome de GOMORI, bleu turquoise très lumineux après luxol fast blue, ces trois colorations facilitant l'identification de la substance, parfois difficile à distinguer en coloration standard.

Les colorations de la substance amyloïde sont négatives.

Il n'y a pas d'étude en microscopie électronique de ce cas.

Madame LEG... est mise sous Cortancyl 30 milligrammes par jour. L'ictère diminue, l'hépatomégalie regresse, l'état général s'améliore.

Le 20-7-1972, un nouveau bilan donne les résultats suivants :

- Taux de prothrombine
  60 %.

- Transaminases oxaloacétiques
  24 Unités

- Transaminases pyruviques
  26 Unités

- Clearance de la Brome Sulfone Phtaleine
  K = 0,095

- Phosphatases alcalines
  9,6 Unités Bodansky

On diminue progressivement le Cortancyl et les prélèvements du 9-8-1972 montrent :

- Taux de prothrombine
  85 %

- Transaminases oxaloacétiques
  13 Unités

- Transaminases pyruviques
  11 Unités

- Clearance de la Brome Sulfone Phtaleine
  K = 0,128

- Phosphatases alcalines
7,6 Unités Bodansky

Madame LEG... quitte l'hôpital sans traitement.

Au total :

Femme de 39 ans éthylique chronique, ayant constitué en un mois un tableau associant une altération de l'état général, un ictère, des douleurs abdominales, sans doute de la fièvre (puisqu'elle avait été traitée pour "congestion pulmonaire").

La biologie montrait essentiellement une altération des fonctions hépatiques avec effondrement du taux de prothrombine, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une vitesse de sédimentation accélérée.

A la ponction biopsie, après une semaine de sevrage, on trouve de nombreuses nécroses cellulaires de type nécrose avec hyaline, entourées d'une réaction à polynucléaires, ailleurs de quelques travées collagènes. Il existe des zones stéatosiques sans hyaline qui prédominent quant à l'étendue sur les zones de nécrose.

L'arrêt de l'intoxication, avec administration de corticoïdes entraine après deux mois d'hospitalisation, la guérison clinique et biologique presque parfaite, le taux de prothrombine restant tout de même à 85 %.

2 ème Observation.

Monsieur MIG..., 33 ans, de CONDE sur NOIREAU, est hospitalisé le 14-11-1972 à FLERS, pour une altération de l'état général et des signes de polynévrite.

A part de fréquentes angines, aucune affection n'avait été notée jusqu'en Février 1972. Il se plaint alors de crampes nocturnes et surtout d'une profonde asthénie avec anorexie.

Il boit du Calvados en grande quantité.

A l'examen on remarque :

- un ictère cutanéomuqueux

- une hépatomégalie dépassant de 10 cm le rebord costal, ferme, lisse, sensible.

- une abolition des réflexes achilléens avec rotuliens affaiblis.

Les différents prélèvements montrent :

- Numération formule sanguine

globules rouges 2 600 000
globules blancs 14 400

polynucléaires neutrophiles	86 %.
polynucléaires éosinophiles	1 %.
polynucléaires basophiles	1 %.
lymphocytes	11 %.
grands lymphocytes	1 %.
monocytes	0 %.

- Vitesse de sédimentation

80...

- Proteines

58 grammes par litre

albumine	40 %
α 1 globulines	5 %
α 2 globulines	8,5 %
β globulines	9 %
γ globulines	37,5 %

- Glycémie

1,18 grammes par litre

- Taux de prothrombine

40 %.

- Bilirubine totale
  48 milligrammes par litre
  indirecte : 15 milligrammes
  directe : 33 milligrammes

- Fer sérique
  80 milligrammes pour 100 millilitres

- Clearance de la Brome Sulfone Phtaleine
  K = 0,047

- α foeto proteines
  recherche négative

Dès le 16-11-1972 apparaissent des hémorragies digestives puis des troubles psychiques avec hallucinations et la malade meurt le 22-10-1972 dans un tableau de coma hépatique. Le foie est ponctionné immédiatement post mortem.

La Ponction rapporte trois fragments de 0,3 , 0,3 et 0,6 centimètres de grand axe. Aucun n'intéresse les repères habituels de l'architecture hépatique. Dans tous on trouve des hépatocytes ou de petits groupes d'hépatocytes circonscrits par de larges travées fibreuses. Ces hépatocytes sont parfois stéatosiques, surtout le plus souvent, ils sont volumineux et donnent des images de "dégénérescence trouble", avec en outre fréquemment des dépôts de substance hyaline ("dégénérescence hyaline"). Par contre il n'a été vu que d'assez rares images de nécrose avec hyaline entourée de polynucléaires, les amas hyalins étant plus souvent cernés par des macrophages et des éléments mononucléés. Les travées fibreuses sont épaisses parfois confluentes. Il est très rares qu'elles isolent de véritables nodules. Elles contiennent des éléments inflammatoires mononucléés et la néogénèse biliaire est discrète.

La coloration de Perls met en évidence une surcharge ferrique des hépatocytes. Les autres colorations particulières ont donné les mêmes résultats que dans notre première observation.

Il n'y a pas eu d'étude en microscopie électronique.

Au total :

Homme de 33 ans, éthylique chronique, asthénique depuis huit ou neuf mois hospitalisé pour une profonde altération générale avec ictère, hépatomégalie, et polynévrite, décédé en huit jours. Nous n'avons pas de notion sur une éventuelle hyperthermie.

Biologiquement, une altération des fonctions hépatiques, une hyperleucocytose, une vitesse de sédimentation accélérée.

- Bilirubine totale
48 milligrammes par litre
indirecte : 15 milligrammes
directe : 33 milligrammes

- Fer sérique
80 milligrammes pour 100 millilitres

- Clearance de la Brome Sulfone Phtaleine
K = 0,047

- α foeto proteines
recherche négative

Dès le 16-11-1972 apparaissent des hémorragies digestives puis des troubles psychiques avec hallucinations et la malade meurt le 22-10-1972 dans un tableau de coma hépatique. Le foie est ponctionné immédiatement post mortem.

La Ponction rapporte trois fragments de 0,3 , 0,3 et 0,6 centimètres de grand axe. Aucun n'intéresse les repères habituels de l'architecture hépatique. Dans tous on trouve des hépatocytes ou de petits groupes d'hépatocytes circonscrits par de larges travées fibreuses. Ces hépatocytes sont parfois stéatosiques, surtout le plus souvent, ils sont volumineux et donnent des images de "dégénérescence trouble", avec en outre fréquemment des dépôts de substance hyaline ("dégénérescence hyaline"). Par contre il n'a été vu que d'assez rares images de nécrose avec hyaline entourée de polynucléaires, les amas hyalins étant plus souvent cernés par des macrophages et des éléments mononucléés. Les travées fibreuses sont épaisses parfois confluentes. Il est très rares qu'elles isolent de véritables nodules. Elles contiennent des éléments inflammatoires mononucléés et la néogénèse biliaire est discrète.

La coloration de Perls met en évidence une surcharge ferrique des hépatocytes. Les autres colorations particulières ont donné les mêmes résultats que dans notre première observation.

Il n'y a pas eu d'étude en microscopie électronique.

Au total :

Homme de 33 ans, éthylique chronique, asthénique depuis huit ou neuf mois hospitalisé pour une profonde altération générale avec ictère, hépatomégalie, et polynévrite, décédé en huit jours. Nous n'avons pas de notion sur une éventuelle hyperthermie.

Biologiquement, une altération des fonctions hépatiques, une hyperleucocytose, une vitesse de sédimentation accélérée.

Décès.

A la ponction biopsie post mortem on est frappé par l'association de dégénérescence hyaline des hépatocytes, et surtout d'une fibrose disséquante de type post nécrotique étouffant les cellules hépatiques.

3 ème Observation

Monsieur LEF..., 31 ans, d'HEROUVILLE SAINT CLAIR, ferrailleur, est adressé le 31-12-1972 à l'hôpital psychiatrique du Bon Sauveur pour prédélirium.

De l'anamnèse, on retient la notion d'un épisode grippal dans les jours précédents, d'où un sevrage de boissons alcoolisées, chez un homme consommant chaque jour depuis l'âge de 17 ans un litre et demi de vin rouge, un litre de bière et plusieurs "cafés calvados".

L'agitation est rapidement calmée par l'association Valium 10, 6 comprimés par jour, Equanil intramusculaire 3 par jour.

Le 3-1-1973, l'examen montre :

- un subictère conjonctival

- une hépatomégalie "importante".

- une polynévrite des membres inférieurs.

L'ictère s'accroit progressivement tandis que l'état général s'altère et le 8-1-1973, le malade fébrile (38°) est adressé dans un état semi conscient au centre hospitalier régional de CAEN.

Le 9-1-1973, la biologie apporte les renseignements suivants :

- Numération formule sanguine

globules rouges 4 800 000

globules blancs 14 200

polynucléaires neutrophiles	75 %
polynucléaires éosinophiles	0 %
polynucléaires basophiles	1 %
lymphocytes	18 %
monocytes	5 %
myélocytes neutrophiles	1 %

plaquettes 310 000

- Vitesse de sédimentation

100....

- Protéines

65 grammes par litre

albumine	41 %
α 1 globulines	16 %
α 2 globulines	10 %
β globulines	19 %
γ globulines	24 %

- Taux de prothrombine

71 %

- Cholestérol
  3,47 grammes par litre
  rapport $\frac{E}{T}$ = 0,48

- Bilirubine totale
  85,6 mg par litre
  libre 72,4
  conjuguée 13,2

- Transaminases oxaloacétiques
  70 Unités

- Transaminases pyruviques
  40 Unités

- Phosphatases alcalines
  54 Unités Bodansky

- α foeto proteines
  recherche négative

- Antigène Australia
  recherche négative

Le 12-1-1973, une ponction biopsie hépatique est pratiquée.

Elle permet d'étudier deux fragments de 0,5 cm de long chacun. A côté de segments peu étendus constitués d'hépatocytes normaux ou parfois stéatosiques, on en trouve d'autres dans lesquels des images de tuméfaction trouble et surtout de dégénérescence hyaline sont visibles. Souvent, il s'agit d'une vraie nécrose entourée de polynucléaires et d'une fibrose assez diffuse, autour de cellules isolées ou de groupes cellulaires, l'architecture hépatique n'étant plus reconnaissable ici encore on trouve aussi une disposition nodulaire de la fibrose, à distance des foyers de nécrose, autour d'hépatocytes peu modifiés, donc, déjà une évolution cirrhogène avec néogènese biliaire.

La coloration de Perls ne met pas de fer en évidence. Les autres colorations donnent les mêmes résultats que dans la dernière observation.

Un prélèvement pour étude en électronique est fait le 23-1-1973.

La technique est la suivante :

Fixation immédiate en glutaraldehyde à 1 % tamponnée (tampon phosphate monosodique 2,5 % hydroxyde de sodium 2,2 %,pH 7,2).

Post fixation au tétraoxyde d'osmium à 1 %
Déshydratation par les alcools
Inclusion en Epon 812.
Coloration venable (acétate d'Uranyle, citrate de Plomb).
Coupes semifines et ultrafines à l'ultramicrotome LKB type ultrotome III.
Examen au microscope Siemens (Elmiscope I A):

Certains hépatocytes renferment, à proximité du noyau, un enchevêtrement de formations fibrillaires de diamètre compris entre 75 et 120 Angström, et qui correspondent à la hyaline. De façon inconstante, les amas ainsi réalisés ont une densité aux électrons plus importante au centre qu'en périphérie. Il n'existe en tous cas aucune membrane isolant les amas du reste du cytoplasme, ni de continuité des fibrilles avec le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, ou les mitochondries. Elles semblent donc naître du hyaloplasme.

Dans d'autres hépatocytes, on trouve des amas dont la structure n'est plus fibrillaire, mais granuleuse d'aspect osmiophile inhomogène sans membrane limitante ici encore. Entre ces deux types et coexistant parfois avec le deuxième la hyaline est parfois finement granuleuse, les granulations osmiophiles semblant s'aligner en files plus ou moins parallèles. Au voisinage de la hyaline le réticulum est fréquemment dilaté, les ribosomes abondants en bordure des membranes du réticulum, avec du glycogène en quantité notable, mais peu ou pas de graisses. Les mitochondries, bien identifiables, sont parfois géantes, et contiennent assez fréquemment des inclusions paracristallines.

Monsieur LEF... est mis au Cortancyl 25 milligrammes par jour. Il peut quitter l'hôpital trois semaines plus tard, allant bien.

Il y revient le 7-6-1973, dans un état à nouveau inquiétant avec :

- température 39°5

- état de choc, (tension artérielle 6) avec pression veineuse centrale basse), s'étant plaint la veille de douleurs abdominales diffuses avec diarrhée alors qu'il allait bien auparavant. Aucun sevrage ou à l'inverse aucun excès de boisson n'a précédé l'épisode, Monsieur LEF... parait d'ailleurs avoir réellement cessé de boire.

Différents examens sont pratiqués :

- Numération formule sanguine
  globules rouges 5 600 000
  globules blancs 18 400
  polynucléaires neutrophiles 78 %

- Protéines
  81,5 grammes par litre
  globulines 37 %

- Taux de prothrombine
  57 %

- Cholestérol
  1,45 gramme par litre
  rapport $\frac{E}{T}$ = 0,48

- Bilirubine totale
  8 grammes par litre
  libre 8
  conjuguée 0

- Transaminases pyruviques
39 Unités

- Transaminases alcalines
1,5 Unités Bodansky

Le diagnostic est celui de choc endotoxinique compliquant une septicémie portocave à point de départ intestinal. Un remplissage vasculaire (sang) avec hydrocortisone, Totapen (6grammes), Gentalline (120 milligrammes) améliore rapidement Monsieur LEF...

Une ponction biopsie de foie est alors envisagée avec étude optique et électronique.

Le prélèvement allongé de 0,6 cm de grand axe comporte un espace centrolobulaire et deux espaces de Kiernan nettement identifiables. Dans la zone centrolobulaire, les hépatocytes sont parfois assez volumineux à cytoplasme clair contenant des grains dispersés de glycogène. Ailleurs, ils sont normaux, sans hyaline alcoolique, sans stéatose. Les capillaires sinusoïdes sont souvent dilatés. Dans les espaces portes, il existe un infiltrat mononucléés et une accentuation de la fibrose. Cette fibrose s'étend dans les lobules sous la forme de travées collagènes extrêmement grêles (visibles surtout après trichrome de MASSON) circonscrivant les hépatocytes par les cellules isolées ou tout petits groupes cellulaires.

Il a été trouvé un thrombus biliaire.
Il n'y a toujours pas de fer.

Le prélèvement pour la microscopie électronique est techniqué selon le même protocole qu'en Janvier.

Il est intéressant de noter qu'il n'a pu être mis en évidence que de la hyaline d'aspect granuleux, du deuxième type.

Par ailleurs les hépatocytes renferment ici d'abondants lipopigments.

Monsieur LEF... quitte l'hôpital le 20-6-1973, guéri avec une prescription de Colimycine et en raison d'un taux de prothrombine fixé à 57 %, de corticoïdes au long cours.

Au total :

Homme de 31 ans, éthylique chronique, ayant présenté un tableau clinique sérieux, altération profonde de l'état général, fièvre, ictère, et hépatomégalie.

Les examens biologiques mettaient en évidence, avec un taux de prothrombine peu modifié, une augmentation des transaminases, une polynucléose neutrophile, avec vitesse de sédimentation accélérée.

La ponction biopsie hépatique montre une perte de l'architecture hépatique avec des images de nécrose avec hyaline entourée de polynucléaires et une fibrose.

La guérison a été obtenue.

Le malade est revu six mois plus tard pour une septicémie portocave à point de départ intestinal. Son état s'améliore. Une nouvelle ponction biopsie alors que les examens biologiques à l'exception du taux de prothrombine sont normaux montre une fibrose ou une fibrocirrhose.

4 ème Observation

Monsieur CO... 41 ans, vit à CAEN. Il ne travaille plus depuis 1955, date à laquelle il avait été victime d'un accident de la circulation avec fracture des bras, des avant bras, et traumatisme cranien. Une hépatite post transfusionnelle avait prolongé l'hospitalisation.

Le 2-6-1972 il est admis à l'hôpital de CAEN pour ictère fébrile ayant débuté trois mois auparavant.

Aucune notion n'est donnée du régime exact de boissons abondantes certes de Monsieur CO...

A l'examen, chez un malade anorectique, on note :

- un ictère cutanéomuqueux intense.

- l'absence d'ascite

- une hépatomégalie ferme, sensible.

La biologie apporte les renseignements suivants :

- Numération formule sanguine

globules rouges 5 200 000
globules blancs 12 300

polynucléaires neutrophiles	86 %
polynucléaires eosinophiles	2 %
polynucléaires basophiles	2 %
lymphocytes	10 %
monocytes	0 %

- Vitesse de sédimentation

72...

- Protéines

80 grammes par litre

albumine	49 %
α 1 globulines	4,8 %
α 2 globulines	7 %
β globulines	8 %
γ globulines	32 %

- Glycémie

1 gramme par litre

- Taux de prothrombine

54 %

- Cholestérol

2,7 grammes par litre
rapport $\frac{E}{T} = 0,51$

- Bilirubine totale
120 milligrammes par litre
libre 89
conjuguée 31

- Transaminases pyruviques
9,6 Unités

Le 8-6-1972, la péritonéoscopie montre un foie très volumineux, à face antérieure grenue, avec sur le bord inférieur des éléments nodulaires en faveur d'une cirrhose. Une biopsie est pratiquée :

Elle rapporte un seul fragment de 0,2 cm de grand axe, et sous capsulaire. Les lésions sont cependant caractéristiques : on trouve en effet de nombreux hépatocytes remplacés par une masse hyaline (nécrose avec hyaline) entourée de polynucléaires. Cette image domine sur celles de tuméfaction trouble ou de stéatose présentes mais beaucoup moins fréquentes. Il existe en outre deux travées fibreuses arciformes sur la préparation (mais nous l'avons dit le prélèvement est sous capsulaire). Par contre on trouve associées à des histiocytes des fibres collagènes développées autour des cellules nécrosées, et réalisant un feutrage diffus, assez dense autour des travées ou des segments de travées ainsi rompues .

Il n'y a pas de thrombi biliaire.
Il n'y a pas de néogènèse biliaire.
Il n'y a pas de fer.

Une corticothérapie est instituée, à la dose de 30 milligrammes de Cortancyl par jour. L'ictère diminue tandis que la fièvre disparait. Monsieur CO... quitte l'hôpital le 28-6-1972, sans traitement.

Au total :

Homme de 41 ans, éthylique chronique ayant présenté une anorexie importante avec après trois mois ictère fébrile et hépatomégalie. Les examens biologiques mettaient en évidence une altération des ponctions hépatiques, une hyperleucocytose à polynucléose neutrophile, une vitesse de sédimentation accélérée.

A la ponction biopsie des images de nécrose avec hyaline hépatocytaire sont nettes. Après vingt jours d'hospitalisation, il guérit tout au moins sur le plan clinique.

5 ème Observation

Madame ESN..., 40 ans, de FLERS, est hospitalisée le 21-9-1972 pour hématémèse de moyenne abondance.

Lors d'une précédente admission pour fausse couche, quinze jours plus tôt, il avait été noté que Madame ESN... avait des "crampes nocturnes" et une fatigabilité des membres inférieurs avec, à l'examen, une hépatomégalie "moyenne", un subictère. Les examens complémentaires montraient :

- Un taux de prothrombine
  à 31 %

- Des transaminases oxaloacétiques
  à 73 Unités

- Des transaminases pyruviques
  à 12 Unités

- Une clearance de la Brome Sulfone Phtaleine
  K = 0,033

Madame ESN... boit habituellement un litre de vin et deux litres de bière chaque jour.

La température est à 39°, l'état général n'est pas excellent. La malade est transfusée, on met en place une sonde de BLAKEMORE qui arrête l'hémorragie le 23-9-72. La température se normalise rapidement.

Le bilan biologique donne les résultats suivants :

- Numération formule sanguine
  globules rouges 2 500 000
  globules blancs 13 800

- Vitesse de sédimentation
  52...

- Glycémie
  1,30 grammes par litre

- Taux de prothrombine
  20 %

- Cholestérol
  1,28 gramme par litre
  rapport $\frac{E}{T}$ = 0,65

La malade est mise sous Cortancyl 20 milligrammes par jour. L'état général est meilleur, mais le taux de prothrombine ne dépasse pas 47 %.

Une ponction biopsie hépatique est cependant pratiquée le 20-10-1972 :

Les trois fragments adressés mesurent 0,2 ; 0,2 et 0,3 cm de grand axe. Histologiquement l'aspect est caractérisé par des altérations hépatocytaires, stéatose discrète surtout tuméfaction trouble, également dégénérescence et nécrose hyaline avec entourée de polynucléaires en quantité abondante. Il existe en outre une fibrose assez importante surtout diffuse entourant les hépatocytes isolément ou en petits groupes et en travées nodulaires. Il n'y a pas de thrombi biliaires, ni de néogénèse.

La coloration de Perls est négative.

La malade est envoyée à PARIS où elle subit une dérivation portocave terminolatérale, le foie apparait au chirurgien "clouté".

Elle regagne FLERS le 26-12-1972 et quitte l'hôpital avec un taux de prothrombine à 25 %.

Le 21-1-1973, elle entre à nouveau pour hématémèse, très fatiguée et ictérique. Le taux de prothrombine est cette fois à 19 % et la malade décède rapidement dans un tableau de coma hépatique.

Au total :

Femme de 40 ans, éthylique chronique hospitalisée pour une hématémèse avec à l'examen un ictère, une hépatomégalie, des signes de polynévrite.

Les examens biologiques montrent essentiellement un taux de prothrombine effondré, une anémie, une hyperleucocytose à polynucléaires.

La sonde de BLAKEMORE arrête l'hémorragie.

La ponction hépatique après un mois de sevrage montre encore des lésions récentes, (nécrose avec hyaline et polynucléaires) mais aussi une fibrose annulaire.

Quatre mois plus tard, la malade qui était guérie cliniquement mais conservait un taux de prothrombine bas revient pour hématémèse et décède rapidement.

Nos observations sont souvent incomplètes. De plus elles sont trop peu nombreuses pour être utilisées de façon statistique. Nous avons cependant essayé de les résumer en tableaux comparatifs :

Tableau Clinique 1

Observations	numéro 1	numéro 2	numéro 3	numéro 4	numéro 5
Age	39	33	31	41	40
Sexe					
Intoxication	importante – cidre calvados	importante – calvados	importante ancienne vin bière calvados	importante – –	importante – –
Délai jusqu'à l'hospitalisation	1 mois	9 mois	10-15 jours	3 mois	difficile à préciser
Motif de l'hospitalisation	ictère	altération générale polynévrite	pré délirium ictère	ictère fébrile	hématémèse

Tableau Clinique 2

bservations	numéro 1	numéro 2	numéro 3	numéro 4	numéro 5
sthénie	+++	+++ anorexie	+++ jusqu'à état semi conscient	++	++
maigrissement	oui	?	?	?	?
ièvre	oui 38°	oui 38°	oui 38°	oui 38°	oui 39°
ouleurs abdominales	oui	oui	?	oui	?
ctère	oui ++	oui +	oui ++	oui +++	oui +
épatomégalie	oui +++	oui ++	oui ?	oui ?	oui ++
Splénomégalie	non	non	non	non	non
Ascite	non	non	non	non	non

Biologie à la période d'état 1

Observations	numéro 1	numéro 2	numéro 3	numéro 4	numéro 5
Taux de prothrombine	45 %	40 %	71 %	54 %	26 %
Albumine g/l	31	23,2	28,7	39,2	
Transaminases oxalocéiques	142		70		73
Transaminases pyruviques	31		40	9,6	12
α_2 globulines g/l	8,7	3,2	6,5	5,6	
γ globulines g/l	15	21,7	15,6	25,6	
Bilirubine mg/l		48	85,6	120	
Phosphatases alcalines (Bodansky)	27		5,4		
Clearance de la BSP K=	0,031	0,047			0,033

Biologie à la période d'état 2

Observations	numéro 1	numéro 2	numéro 3	numéro 4	numéro 5
Globules rouges /mm^3	3 350 000	2 600 000	4 800 000	5 200 000	2 500 000
Globules blancs	14 400	14 000	14 200	12 300	13 800
Polynucléaires neutrophiles	73 %	80 %	75 %	86 %	
Vitesse de sédimentation la première heure mm	80	80	100	72	52

Anatomie Pathologique

Observations	numéro 1	numéro 2	numéro 3	numéro 4	numéro 5
Délai de sevrage avant la biopsie	7 jours	8 jours	12 jours	6 jours	30 jours
Stéatose	+++	+	+	+	+
Tuméfaction trouble	++	+++	++	+	++
Dégénérescence hyaline	++	+++	++	+	++
Nécrose avec hyaline et polynucléaires	++	++	++	++	+++
Fibrose diffuse	+	++++	+	+	+++
Fibrose annulaire	-	+	+	-	+
Thrombi biliaires	+			-	-
Néogénèse biliaire	-	+	+	-	-
Perte de l'architecture	±	++	+	+	++

Evolution

Observations	numéro 1	numéro 2	numero 3	numéro 4	numéro 5
Durée d'hopitalisation	3 mois	1 semaine	3 semaines	3 semaines	1 mois
Etat clinique à la sortie	bon	coma hépatique, décédé	bon	bon	médiocre
Taux de prothrombine à la sortie	85 %		57 %		47 %
Clearance BSP K=	0,128				
Suites	RAS		septicémie porto cave 6 mois plus tard. Hospitalisation. Guérison.	RAS	hématémèse 6 mois plus tard. Dérivation porto cave, 1 mois plus tard, nouvelle hématémèse, décédée.

C L I N I Q U E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Fréquence.

La fréquence est difficile à apprécier dans la mesure où, comme nous l'avons vu, on ne sait pas toujours si les cas rapportés dans la littérature correspondent aux critères de la définition tels que nous les avons rappelés, et il convient de distinguer en effet d'une part les cas d'hépatite alcoolique avec son tableau clinique caractéristique, d'autre part les cas où il existe seulement des images de hyaline alcoolique à l'examen anatomo pathologique. Il en va ainsi des trente cinq cas de POPPER (76), sur onze mille sept cent quarante trois autopsies, ou les soixante douze cas de REYNOLDS, BERTRAND et MICHEL (14)

Elle parait cependant peu élevée. Pour nous cinq cas, sur les cinquante ponctions biopsies hépatiques enregistrées de Juin 1972 à Décembre 1973, à côté de vingt cinq cirrhoses éthyliques. Et dans la majorité des cas, le clinicien n'a pas besoin de l'apport de l'histologie dans le diagnostic de cirrhose. Le chiffre de vingt cinq est donc sûrement au dessous du nombre réel de cirrhose, ou l'hépatite alcoolique est une manifestation de l'alcoolisme chronique beaucoup plus rare que la cirrhose.

Terrain

âge :

Nous l'avons dit, il s'agit d'adultes jeunes : KLEPPING, MICHIELS, VILLAND et CARLI (49) parlent d'adultes de 25 à 50 ans. Les huit observations de CACHIN, GALIAN et GOUFFIER (18) intéressent des sujets de 29 à 57 ans, les notres ont entre 33 et 41 ans.

sexe :

La répartition selon les sexes ne semble pas avoir beaucoup attiré l'attention. Seuls KLEPPING et Collaborateurs (49) écrivent : "des hommes plus souvent que les femmes", ce qui est sûrement vrai en valeur absolue mais nous parait moins sûr en valeur relative, comparativement aux autres manifestations de l'alcoolisme chronique : en effet, comme l'a étudié BAGGENSTOSS (3), sur cent cirrhoses masculines 82 sont éthyliques, 13 post hépatitiques, sur cent cirrhoses féminines, 17 sont ethyliques, soixante quatre post hépatitiques, il y a donc cinq fois plus de cirrhoses éthyliques chez l'homme que chez la femme, alors que les hépatites alcooliques se répartissent à peu près également entre les deux sexes.

Profession :

On retrouve toujours la notion de "profession exposée" tenancier de débit d'alcool par exemple.

Nature de l'intoxication, mode de vie,

Tous les auteurs, sauf CAROLI (39) et collaborateurs, et CACHIN (18) et collaborateurs insistent sur l'ancienneté de l'intoxication qui remonte habituellement à 10 ans, 15 ans (14 pour les seul de nos cas, le troisième, où ce renseignement, toujours difficile à obtenir, ait pu être précisé). Cette intoxication a souvent été l'origine de manifestations neuropsychiques, (prédélirium, état confusionnel, polynévrite, comme pour nos deuxième et cinquième observations).

C'est un alcoolisme massif, au vin, au cidre, à la bière, au whisky dans les pays anglosaxons, mais aucune étude précise n'a été réalisée en ce qui concerne le rôle éventuel d'un type particulier d'intoxication. Nous serions, dans notre région, tentés d'incriminer le Calvados, peut-être en tant que boisson distillée, nous avons en tout cas été frappés par le fait que trois de nos biopsies avaient été pratiquées sur des ruraux de la région de FLERS (première, deuxième et cinquième observations) qui en consommaientlargement. Mais il ne s'agit que d'une hypothèse.

L'avis est unanime sur l'importance de la malnutrition chez les sujets atteints, sans qu'on ait cependant relevé une fréquence supérieure lorsqu'il existe un élément supplémentaire de dénutrition (la gastrectomie par exemple) (39).

Circonstances

On note parfois un excès alcoolique marqué précédant de peu le début de la maladie (18, 49) de même qu'un épisode de délirium (18) ou une infection apparemment déclenchante (39) : notre troisième malade avait eu la grippe, puis a été hospitalisé pour prédélirium secondaire au sevrage occasionné par la grippe.

Mode de début

La maladie s'intalle en quelques semaines marquée par une altération progressive et grave de l'état général, l'anorexie, la dénutrition, l'amaigrissement sont importants et rapides. Puis apparait l'ictère fébrile, accompagné de douleurs abdominales, et on décide l'hospitalisation.

Période d'état

Le tableau infectieux :

Il est marqué par une fièvre précoce, presque constante 80 % des cas pour BERTRAND (14), soit élevée à grands clochers, plus souvent modérée, (38° 38°5) sans qu'aucun foyer infectieux ne soit retrouvé.

Les douleurs abdominales :

Elles sont présentes dans 64 % des cas (14) : douleurs localisées à l'épigastre ou à l'hypocondre droit, ou plus souvent diffuses, permanentes, avec des paroxysmes. Elles immobilisent le sujet au lit. Elles peuvent s'accompagner de vomissements (57 % des cas) alimentaires ou bilieux parfois très abondants.

Autres symptomes :

Hématémèse ou méléa surviennent dans 40 % des cas (14) : notre cinquième observation a été inaugurée par une hématémèse. Parfois on décrit des hémorragies muqueuses : gingivorragies, métrorragies. Enfin, évoluant parallélement à l'atteinte hépatique, des manifestations d'encéphalopathie alcoolique, confuso onirique, existent assez souvent (trois des huits maladies de CACHIN et collaborateurs).

Examen clinique :

Outre les stigmates cutanés habituels de l'éthylisme (érythrose palmaire, angiomes stellaires, parotidose, gynécomastie) l'examen retrouve l'ictère : présent dans toutes nos observations, il est dit "très fréquent" par BERTRAND (14) : 74 % des cas, l'étude portant sur soixante douze cas. Il est en général d'intensité modérée, sans prurit, et les selles ne sont jamais complétement décolorées. Il rapporte au foie l'état pseudoinfectieux et les douleurs abdominales. L'ascite n'est pas rare (65 % des cas), parfois associée à des oedèmes des membres inférieurs. Elle est souvent abondante, gênant alors la palpation abdominale qui révèlerait un signe constant, l'hépatomégalie : le foie est en effet très augmenté de volume (débordant en moyenne de 9 centimètres), ferme, lisse, à bord inférieur mousse, le plus souvent douloureux à la pression. La splénomégalie est plus rare.

Diagnostic :

Le regroupement plus ou moins complet de ces éléments rend compte de la difficulté d'un diagnostic purement clinique et de la diversité des hypothèses évoquées lorsqu'on voit le malade :

- cirrhose en poussée (nous reviendrons sur ce problème)
- hépatite virale puisqu'il s'agit d'un ictère fébrile.

- cancer du foie surtout, primitif ou secondaire, à cause de l'âge trop jeune pour une cirrhose ou du dégré de gravité de l'altération générale.

- pancréatite ou plutôt cholécystite aigue en raison de l'intensité des douleurs abdominales surtout si elles s'accocient à des vomissements, ou abcès du foie. Et certains malades ont même subi une laparotomie (27).

B I O L O G I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

L'atteinte hépatique :

Elle se manifeste par des signes plus ou moins marqués d'insuffisance hépatocellulaire : l'hypoprothrombinemie sans être considérable est le plus souvent nette, de l'ordre de 40 %, la proccélérine et le facteur VII peuvent d'ailleurs aussi être abaissés. L'hypo albuminémie, précoce est incontestable, souvent inférieure à 35 grammes par litre (39).

Le syndrome lésionnel est constant mais la grande majorité dans des cas paradoxalement discret : le taux des transaminases glutamiques est presque toujours normal (sept des huit cas de CACHIN (18)), celui des transaminases oxaloacétiques est modérément élevé, restant inférieur à 200 unités FRANKEL. Dans un cas de CACHIN (18) il atteignait 650 unités et EDMONSON (27) isole des formes dominées par l'augmentation des transaminases (au dessus de 300 unités) qui témoignent de l'intensité de la nécrose et une forte incidence de délirium trémens serait notée chez ces sujets.

La nette augmentation des γ globulines, toujours plus évidente que celle des α 2 traduit le syndrome inflammatoire. La positivité des tests de labilité sérique porte essentiellement au début sur ceux de GROS (pathologique dans 37 % des cas pour BOIVIN (16)) et de MAC LAGAN puis de HANGER. La bilirubinémie, de l'ordre de 100 milligrammes est toujours mixte, avec par exemple 65 milligrammes de conjuguée toujours prédominante, et 35 milligrammes de libre, avec dans les urines, de l'urobiline, de la bilirubine conjuguée, des sels biliaires, tout comme dans les hépatites.

L'élévation de la bilirubinémie est parfois plus intense, de l'ordre de 200 milligrammes, constituant un signe de cholostase avec augmentation du cholestérol total, dans certains cas des lipides totaux, et des phosphatases alcalines (autour de 10 unités Bodansky).

La diminution de la clearance de la Brome Sulfone Phtaleine est modérée au début mais retrouvée dans 50 à 75 % des cas, en général comprise entre 0,07 et 0,10.

L'atteinte hématologique :

Elle comporte une anémie : retrouvée trois fois sur quatre, aux environs de 3 000 000, elle est parfois normochrome, parfois hypochrome, parfois de type hémolytique. Nous ne faisons ici que rapporter les données de la littérature (42-49):

- lorsqu'elle est macrocytaire et hyperchrome, un médullogramme dans les premiers jours qui suivent l'admission montrerait une vacuolisation du cytoplasme des pronormoblastes, une transformation mégaloblastique des érythroblastes, une sidéroblastose pathologique (ring sidéroblastes). Ces anomalies, dont la fréquence n'est pas précisée, sont interprétées par les auteurs qui les rapportent comme "stigmates de l'action toxique directe de l'alcool sur la moelle", la carence en folates des éthyli-ques pouvant également être mise en cause.

- lorsqu'elle est de type hémolytique, on observe une élévation de la bilirubine libre, du fer sérique, une augmentation des réticulocytes et un raccourcissement de la durée de vie des hématies marquées au chrome 51. La coexistence de l'hémolyse avec des anomalies morphologiques globulaires est égal-ement signalée (sans qu'aucune notion de fréquence ne soit donnée) : on décrit des fragmentations, des déformations avec contour crénelé, ou même "en épine" (spurr cells des Anglosaxons).

L'hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile, en l'absence de foyer infectieux a une grande valeur diagnostique. Elle est de l'ordre de 10 000 avec 93 % de polynucléaires neutrophiles, en moyenne 26 000 pour BERTRAND (14), pour nous entre 12 300 et 14 400, parfois 100 000 leucocytes par millimètres cubes, se présentant alors comme une véritable réaction leucémoïde (22). On rencontre cependant quelques cas de leucocytose normale voire de leucopénie (49).

Les modifications des plaquettes sont plus rares : parfois thrombopénie à 100 000, parfois thrombocytémie à 600 ou 800 000.

Autres examens biologiques :

Il faut citer au premier plan l'accélération de la vitesse de sédimentation, car elle fait partie, avec l'hyperleucocytose, du syndrome inflammatoire. Elle est le plus souvent nette, de l'ordre de 100 millimètres à la première heure.

Par ailleurs, mais ceci est contingent, la glycémie est plus souvent haute que basse (49), l'amylasémie normale.

Enfin, la recherche de l'antigène Australia est négative de même que celles des α foeto proteines ce qui contribue à éliminer deux des diagnostics évoqués à l'examen clinique : l'hépatite virale et le cancer primitif du foie.

S C I N T I G R A P H I E

-:-

Nous n'avons trouvé aucun renseignement à ce sujet dans la littérature et nos observations n'étaient sur ce point d'aucun apport.

H E M O D Y N A M I Q U E

-:-

Le cathétérisme sus hépatique apprécie le degré de l'hypertension portale (la gravité de la situation contrindiquant le splénomanométrie) et en précise le type, ces études ont été faites par BERTRAND et collaborateurs en 1966 (14) sur 32 malades, elles sont beaucoup plus rares en pratique. Les conclusions sont les suivantes :"Au stade de nécrose aigue, chute de pression "en marche d'escalier" signant une hypertension portale de type post sinusoïdal comme dans les cirrhoses constituées."Le gradient portocave s'est avéré constamment élevé entre 8 et 22 millimètres de mercure (en moyenne 15 à 16 contre 3 à 1'état normal)".

E V O L U T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Dans 23 % des cas, elle se fait rapidement vers la mort (11), dans un tableau de défaillance hépato cellulaire après hémorragies digestives. Celles-ci seraient secondaires à une hypertension portale qui pour BERTRAND existe, dès le début de l'évolution, en raison de la nécrose péricentrolobulaire et du tissu collagène qui se développe autour de la veine sus hépatique et parfois la détruit. Certains décès brutaux par collapsus cardiovasculaires (18) ont également été décrits.

L'évolution habituelle se fait vers l'amélioration (si cesse l'intoxication et sous l'influence de la rééquilibration hydroélectrolytique et calorique). En une à trois semaines, la fièvre tombe, la leucocytose revient à la normale, l'ictère s'efface. L'hépatomégalie regresse parfois à une rapidité impressionnante, parfois plus lentement.

Cependant, même si l'arrêt absolu de l'intoxication est obtenu, le pronostic reste sombre, la guérison anatomique n'étant jamais complète comme nous avons pu nous en rendre compte dans notre troisième observation : après sa première hospitalisation, Monsieur LEF... était guéri cliniquement et biologiquement. Cependant, lorsque six mois plus tard, à l'occasion de sa deuxième hospitalisation, on refait une biopsie hépatique, on découvre l'existence d'une fibrose sous la forme de travées collagènes circonscrivant les hépatocytes par cellules isolées ou petits groupes cellulaires.

Il nous faut reprendre ici l'étude de BERTRAND, PAGES et MICHEL (13) portant sur soixante dix neuf sujets atteints de "nécrose hyaline sclérosante du foie suivis par ponctions biopsies hépatiques précoces et itératives.

Leurs résultats sont les suivants :

- lorsque la "nécrose hyaline sclérosante" n'évolue pas vers la mort, des lésions cicatricielles de fibrose apparaissent nécessairement. Les manifestations cliniques de la nécrose, douleurs, fièvre, ictère, ont disparu, seules persisteraient parfois l'ascite et l'hépatomégalie mais de volume moindre, et indolore, les transaminases, la numération globulaire, la vitesse de sédimentation se normalisent, le taux de prothrombine, la clearance de la Brome Sulfone Phtaleine peuvent rester modifiées. L'hypertension portale est encore élevée ce qui explique la fréquence des hémorragies digestives. Cette fibrose peut se stabiliser, elle pourrait même regresser (13-43) entièrement.

- mais son devenir habituel (80 % des cas) est en quelques mois, la fibrocirrhose ou cirrhose débutante, même en cas de sevrage, avec des nodules de régénération alternant avec des plages lisses de fibrose à l'histologie. Cette fibro cirrhose peut se stabiliser (59 % des cas) après plusieurs mois, tous les signes cliniques disparaissent, seules restent perturbées les épreuves de traversée hépatique. L'hypertension portale diminue par réduction de la fibrose et apparition de nouveaux shunts porto sus hépatiques.

- la fibro cirrhose peut encore s'aggraver (48 % des cas) et se transformer en véritable cirrhose, avec hémorragies digestives en rapport avec une hypertension portale toujours élevée. Une intoxication alcoolique invétérée entrainant de nouvelles nécroses aggrave encore ce tableau.

- l'évolution cirrhogène peut être rapide, sans stade apparent de fibrose en deux à quatre mois (17 % des cas). Du point de vue histologique, les cicatrices periphéroacineuses existent et des nodules de régénération apparaissent simultanément. Ces cas succèdent à des foyers de nécrose initiale très étendus chez les alcooliques particulièrement dénutris, souvent polynévriques. Une stabilisation peut encore s'observer mais le plus fréquement la situation se dégrade en une véritable cirrhose maligne qui se termine en une encéphalopathie portocave post hémorragique, avec à l'examen anatomopathologique de larges plages de fibrose, réalisant une véritable cirrhose de type postnécrotique au même titre que les cirrhose postnécrotiques après hépatite virale.

Si nous replaçons nos observations dans ce cadre, nous pensons que notre première observation est un exemple de l'évolution vers la simple fibrose, notre troisième observation vers la fibrocirrhose, (taux de prothrombine à 57 %). Notre quatrième malade en est au stade de cirrhose débutante, tandis que le cinquième, après une amélioration, atteint celui de cirrhose constituée et meurt. Le deuxième décède aussi, mais après une évolution en une seule tenue avec à l'histologie, une image de type cirrhose "post nécrotique".

FORMES CLINIQUES DIAGNOSTIC

Nous avons déjà envisagé le problème du diagnostic dans la forme habituelle. Ils se pose rappelons le avec :

- une poussée de cirrhose (nous reviendrons sur ce problème).
- une hépatite virale puisqu'il s'agit d'un ictère fébrile, avec augmentation des transaminases. Mais la notion d'éthylisme, la négativité de la recherche de l'antigène Australia et finalement l'histologie vont trancher.
- un cancer du foie primitif ou secondaire à cause de l'âge trop jeune pour une cirrhose ou du degré de gravité de l'altération générale. Mais l'étude des α foeto proteines, la scintigraphie ou finalement la biopsie rectifieront le diagnostic.
- une pancréatite ou une cholécystite aigue en raison des douleurs abdominales, ou un abcès du foie, dans ces cas c'est à la laparotomie que ces hypothèses sont écartées et le prélèvement d'un fragment de foie donne le diagnostic.

Il est en outre un certain nombre de formes cliniques dont le diagnostic peut poser des problèmes :

- anictérique : peut être plus fréquente que la forme habituelle (9). Une hépatite virale est parfois évoquée en raison des nausées, de vagues douleurs abdominales, de fièvre et d'asthénie, avec élévation des transaminases. Seule l'histologie peut trancher.

- cholostatique (6) faisant discuter un obstacle extrahépatique, le diagnostic peut n'être redressé qu'au cours de l'intervention si la notion de l'alcoolisme ou le caractère modéré de l'augmentation des phosphatases alcalines n'ont pas attiré l'attention.

- nous avons déjà cité cette forme dominée par l'augmentation des transaminases fréquente chez les sujets présentant ou ayant présenté un délirium trémens (27).

- enfin, il faut individualiser des formes avec hyperlipidémie. Certaines se présentent comme un syndrome de Zieve c'est à dire comportent sur le plan anatomique une stéatose massive, avec cliniquement un ictère cholostatique regressif, et une anémie hémolytique. Or les circonstances du syndrome de Zieve sont celles de l'hépatite alcoolique aigue, et il a été écrit qu'aux lésions de stéatose du syndrome de Zieve s'associent très souvent des lésions hépatocytaires analogues à celles que nous avons décrites (49). Il nous semble donc que doivent être supprimées les frontières entre ce syndrome de Zieve et l'hépatite alcoolique aigue.

L'hypothèse d'une prédisposition métabolique familiale liée à une enzymopathie est décrite par KLEPPING comme "séduisante" pour expliquer cette association bien particulière qui définit le syndrome de Zieve.

T R A I T E M E N T

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Le profil évolutif montre bien que seul l'arrêt de l'intoxication peut donner ses chances de stabilisation au malade. Par ailleurs il est parfois nécessaire dans l'immédiat d'entreprendre une réanimation hydro électrolytique, et en tous cas calorique afin d'améliorer l'état nutritionnel. Un apport de 25 à 30 calories par kilogramme de poids corporel (dont 0,5 gramme de protides) doit être initialement assuré. Ultérieurement, il sera porté à 40 calories dont 1 gramme de protides. Cet apport protidique sera diminué en cas d'encéphalopathie et l'apport sodé supprimé en cas d'ascite.

Il n'est pas prouvé que la vitaminothérapie soit justifiée en ce qui concerne les lésions hépatiques de l'alcoolisme aigu. En revanche, il semble raisonnable de conseiller l'administration parentérale de vitamines (groupe B et acide folique) pour éviter les éventuelles complications neurologiques ou hématologiques de cette intoxication.

Dans les formes graves, l'action des corticoïdes est discutée. Pour certains auteurs (89) la prédnisone à la dose de 40 milligrammes par jour par exemple favorise la guérison la rendant plus précoce et diminuant le risque cirrhogène. Pour d'autres (14) ces résultats ne sont pas confirmés.

En réalité l'interprétation est difficile car les uns traitent les malades atteints seulement d'hépatite alcoolique, les autres les malades déjà porteurs de fibrose hépatique ou même de cirrhose. Or d'après la "Copenhagen Study Group for Liver Diseases" la corticothérapie n'augmente pas la durée des cirrhoses éthyliques.

Enfin peut être discutée, compte tenu de la connaissance de l'évolution ultérieure cirrhogène presque inévitable, une dérivation porto cave qu'il serait alors intéressant de réaliser au stade de fibrose ou de fibro-cirrhose.

A N A T O M I E P A T H O L O G I Q U E

-:-

Macroscopie

Elle a pu être étudiée soit par laparoscopie soit lors de controles autopsiques (11). Le foie est volumineux (jusqu'à 4 000 grammes, en moyenne 1 900) orangé, lisse, avec une capsule tendue et un bord antérieur arrondi. Sa consistance molle évoque le foie stéatosique.

La rate est hypertrophiée dans 60 % des cas jusqu'à 380 grammes, en moyenne 250.

En laparoscopie, on observe souvent des dilatations veineuses sur le grand épiploon et dans le ligament rond. Des varices oesophagiennes sont découvertes une fois sur deux à l'autopsie. Les voies biliaires extrahépatiques sont toujours indemnes. Le pancréas est normal dans la plupart des cas : une pancréatite aigue et trois pancréatites chroniques ont été trouvées dans une série de vingt trois autopsies.

Microscopie optique

En microscopie optique, les lésions les plus remarquables sont celles dedégénérescence ou de nécrose des hépatocytes bien visibles tant qu'il y a agression de la cellule hépatique et jusqu'après trois semaines de sevrage.

Rappelons la description princeps de la hyaline alcoolique par MALLORY (57) : "le cytoplasme de ces cellules subit une altération dégénérative qui fait apparaitre, généralement dans la zone périnucléaire, un amas hyalin, un réseau irrégulier, grossier qui se colore fortement avec l'éosine. Cette dégénérescence peut atteindre des cellules isolées ou des groupes de cellules plus ou moins importants. Les cellules lésées peuvent être situées dans n'importe quelle région du lobule hépatique, mais peut être le plus souvent dans la zone périportale".

En fait il nous parait important de noter que ces amas hyalins apparaissent dans des hépatocytes déjà anormaux, dans la mesure où ils sont augmentés de taille, à cytoplasme clair, finement granuleux, en état de tuméfaction trouble. Toutes les cellules présentant ce type de lésion du cytoplasme fondamental ne contiennent d'ailleurs pas la hyaline alcoolique. Mais, sans qu'on puisse malheureusement être très précis en raison de l'insuffisance du matériel d'étude, lorsque les images de tuméfaction trouble sont nombreuses celles de hyaline le sont également. La tuméfaction trouble pourrait donc être un premier stade de la lésion, la dégénérescence puis la nécrose avec hyaline en étant les suivants. On remarque dans les cellules tuméfiées la présence de grains deglycogène plus volumineux que normalement, ou mieux individualisés en raison de la clarté du reste du cytoplasme (observation personnelle.100).

Enfin, ces cellules paraissent pouvoir être rencontrées dans n'importe quelle région du lobule.

Nous l'avons dit, elles contiennent parfois des amas de hyaline de MALLORY. Parfois, et cela est caractéristique, on observe une véritable nécrose, dans la mesure où il existe plus qu'un amas de substance hyaline remplaçant la cellule,tout autre structure cellulaire ayant disparu. Ces foyers de nécrose s'entourent d'une réaction inflammatoire, d'abord polynucléaires neutrophiles disposés en couronne autour de l'amas hyalin, puis macrophages associés à des élémentsmononucléés. Théoriquement à la troisième semaine environ, la réaction de détersion est nette et les unités nécrose, couronne de polynucléaires rares. En ce qui concerne la localisation des cellules contenant de la hyaline, elles prédominent pour MALLORY dans la zone périportale, nous l'avons vu, pour d'autres auteurs (12-18) c'est au contraire dans la région péricentrolobulaire. Notre matériel biopsique uniquement ne nous permet pas d'apporter de précision sur ce point.

La stéatose associée est fréquente : 80 % des cas d'après les données de la littérature (18), d'importance véritable, parfois diffuse. On observe une tendance à la régénération cellulaire et les hépatocytes binucléés sont nombreux.

Surtout, on voit apparaitre progressivement des travées collagènes puis de véritablesfoyers fibreux, s'étendant dans les sinusoïdes entre les travées nécrosées, comme s'il s'agissait d'un véritable processus de cicatrisation succédant à la période de destruction des hépatocytes.

En tous cas l'architecture hépatique se trouve modifiée en raison de la fibrose. La néogénèse biliaire est par ailleurs plus ou moins abondante, et on trouve enfin quelquefois des thrombi biliaires.

Colorations spéciales et histochimie

Sur les préparations usuelles, après fixation formolée, la substance hyaline, se colore nettement avec l'eosine.

Les autres colorations pouvant aider à son identification sont les suivantes :

- trichrome de MASSON : la hyaline apparait bleu foncé. De façon plus détaillée,on note avec YOKOO (100) que la masse hyaline est souvent constituée d'un centre rouge entouré d'une bordure bleue (cet aspect correspondrait à une forme plus altérée de la hyaline, nous y reviendrons.)

- trichrome de GOMORI : la hyaline apparait rouge.

Par ailleurs

- au luxol fast blue : la hyaline apparait bleu turquoise très lumineux. (Cette coloration met en évidence les phospholipides).

- le PAS : est négatif et les masses hyalines apparaissent gris rose terne. (Cette coloration met en évidence les mucopolysaccharides neutres et

le glycogène).

- les colorations de la substance amyloïde sont négatives.

Mais ces techniques si elles facilitent la reconnaissance de la hyaline ne permettent pas d'approfondir l'étude de sa nature. C'est BECKER (7) qui s'est penché sur ce problème : il a abouti à la conclusion suivante : ce matériel est constitué par un complexe insoluble lipo proteique. La fraction lipidique correspond à des phosphatides contenant de la choline, la fraction proteique à des proteines basiques de type histone. Des groupes réducteurs forts sont présents, mais il ne s'agit ni de groupes S-S, ni de groupe SH. Il n'y a pas de fraction hydrocarbure, ni de fer, du calcium et des phosphates ont pu être mis en évidence seulement de façon occasionnelle.

Microscopie electronique

Au microscope électronique, la substance hyaline apparait comme un matériel de densité moyenne aux électrons, sans membrane limitante, sans relation de continuité avec les structures cellulaires, paraissant naître du hyaloplasme.

Pour YOKOO, MINICK, BATTI, et KENT (100), elle est constituée de trois types de formations :

Type 1 : ce sont des faisceaux de fibres bien orientées parallèlement les une aux autres. Chacune mesure de 90 à 120 Angström avec un diamètre moyen de 141 Angström sans périodicité nettement définie.

Type 2 : c'est le type le plus courant (et le plus couramment décrit par les autres auteurs). C'est aussi celui qui domine dans notre premier prélèvement. Il est caractérisé par un réseau de fibres mal orientées, enchevêtrées. La densité aux électrons est supérieure à celle des éléments de type 1. Parfois on trouve de petits îlots de ces fibres plus denses au sein de faisceaux du type 1, ce qui incite à penser que les fibres de ce type perdent leur régularité pour devenir des amas de type 2. Souvent, l'amas est dense au centre (éléments de type 2) et moins dense en périphérie (éléments de type 1), ceci se traduisant en microscopie optique par des affinités tinctoriales différentes comme nous l'avons signalé dans l'étude histochimique (autrichrome de MASSON, le corps de MALLORY a parfois un centre rouge entouré d'une bordure bleue). Pour YOKOO et ses collaborateurs, le diamètre de ces fibres est de 115 à 120 Angström, en moyenne 152. Notons ici qu'en fait selon les auteurs, ces dimensions sont assez variables :

30 - 210 Angström (ALBUKERK DUFFY 2)
80 - 100 Angström (BIAVA 15)
80 - 100 Angström (OUDEA FELDMAN DOMART OUDEA67)
150 - 170 Angström (SMUCKLER 91)

Nous avons trouvé, dans notre matériel, des fibrilles de 75 à 120 Angström.

Type 3 : il est caractérisé par une perte plus ou moins complète de la structure fibrillaire, remplacée par une structure granuleuse ou homogène qui interviendrait "quelques semaines après l'admission du malade" (100).

A notre connaissance, cette forme n'a été décrite que par YOKOO. C'est aussi la seule forme que nous ayons rencontrée dans le deuxième prélèvement de notre malade.

Enfin, YOKOO a observé, en périphérie de la masse de hyaline des structures filamenteuses de diamètre nettement inférieur (74 Angström en moyenne), parfois de disposition parallèle, parfois désordonnées, paraissant faire issue des fibres plus larges. Ces formations auraient été notées dans des hépatocytes dépourvus de hyaline ainsi que dans des cellules bordant les canaux ou canalicules biliaires. Nous ne les avons pas retrouvés.

Il faut aussi noter qu'à ces différents types, granuleux ou fibrillaire, s'associent des grains de glycogène en quantité plus ou moins abondante (ils sont nombreux dans notre observation), des ribosomes éparpillés ou ordonnés en rangées, et des lipopigments (lysozomes, vacuoles antophagiques. Ceux ci ont été décrits par ALBUKERK (2) dans des prélèvements effectués après 11 à 25 jours de sevrage. Nous en avons trouvé quelques uns dans notre premier prélèvement (30 jours de sevrage) et surtout dans le second (6mois plus tard environ). Ces images pourraient traduire un processus de résorption de la hyaline.

Par ailleurs un certain nombre d'altérations de l'ergastoplasme accompagne la formation de la hyaline : diminution du réticulum endoplasmique granuleux, réduit à des citernes souvent dilatées, diminution ou au contraire augmentation du nombre de ribosomes pouvant constituer une bordure autour de la masse fibrillaire. Enfin comme cela a été rapporté d'une façon générale dans l'éthylisme chronique on trouve avec une fréquence certaine des anomalies mitochondriales avec mitochondries géantes, inclusions paracristallines dans la matrice mitochondriale.

D I S C U S S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Au terme de cette étude, avant de conclure, il nous parait intéressant de discuter quelques points :

Relations entre la hyaline et la nécrose hépatocytaire :

Nous avons été frappés de ne trouver aucune description en microscopie électronique d'amas de hyaline en de hors du cytoplasme d'hépatocytes par ailleurs à peu près normaux, en tous cas contenant un noyau. Notre propre étude ne nous a également montré que de la hyaline au sein d'hépatocytes "vivants". Par contre en optique, on observe des hépatocytes nécrosés et remplacés par un dépôt hyalin. Cette discordance s'explique peut être par le nombre restreint d'observations en électronique.

En optique par ailleurs, nous avons remarqué sur toutes nos biopsies la présence d'hépatocytes en état de tuméfaction trouble, et comme nous l'avons dit, dans la description anatomopathologique, c'est surtout dans ces hépatocytes particuliers que nous avons trouvé les corps de MALLORY. Plusieurs hypothèses sont alors possible :

- sous l'influence d'une modification déterminée des conditions de vie cellulaire, les hépatocytes se tuméfient, à degré de plus du déséquilibre, ils contiennent un dépôt hyalin, à un degré de plus ils se nécrosent.
La présence de hyaline peut, dans la même orientation, être directement responsable de la mort cellulaire.

- ou bien, sous l'influence d'une première modification, les hépatocytes se tuméfient. Et la hyaline, due à une autre cause, apparait plus volontiers dans ces cellules en état de dégénérescence. Peut être alors entraine-t-elle la mort cellulaire.

ou encore, et c'est cette hypothèse que nous préférons, après s'être tuméfiés, si le déséquilibre est trop important, les hépatocytes se nécrosent, le hyaline relevant comme dans l'hypothèse précédante d'une cause indépendante et survenant avec prédilection dans les cellules touchées par la première modification.

Spécificité de la hyaline

En effet, si la présence de corps de MALLORY dans les hépatocytes est bien l'un des éléments caractéristiques du syndrome anatomoclinique d'hépatite alcoolique, elle n'en est pas pathognomonique. Signalons tout d'abord que des amas de substance hyaline ont également été décrits dans l'épithélium des canaux biliaires par FORTIN (31 bis) dans une cirrhose éthylique. L'auteur émet l'hypothèse suivante :

"les canaux biliaires hyperplasiques observés proviennent d'hépatocytes transformés. Ces hépatocytes, qui prennent l'allure d'un épithélium biliaire ont conservé dans leur cytoplasme d'anciens corps de MALLORY demeurés intacts..." YOKOO (100) de même a étudié en microscopie électronique dans les cellules des ductules des structures fibrillaires identiques à de la hyaline.

Surtout des dépôts absolument analogues à la hyaline alcoolique en ce qui concerne son aspect morphologique en optique ou en électronique, et ses affinuités tinctoriales, ont été rapportées en pathologie hépatique :

- dans les cirrhoses juvéniles des Indes (80)

- dans les cirrhoses biliaires primitives (61)

- dans l'hépatite chronique active

- dans la maladie de WILSON (85 bis)

- dans l'intoxication par le phosphore

- dans les hépatomes (66) à côté d'autres inclusions hyalines, constituées aussi de proteines basiques, mais dépourvues de lipides et colorées par l'acide périodique Schiff.

- enfin plus récemment (70 bis) dans des cas d'insuffisance hépato cellulaire consécutifs à des interventions de pontage iléojéjunal réalisées pour obésité majeure (mais il ne semble pas y avoir d'étude électronique de ces cas).

Par ailleurs,

- dans les cellules du revêtement alvéolaire des poumons asbestosiques (50). En ce qui concerne cet exemple, on a pu montrer que les poumons de sujets décédés d'hépatite alcoolique ne contiennent pas de hyaline . L'asbestose semble donc directement incriminée et, pour KUHN et KUO : "L'apparition d'accumulations focales de hyaline fibrillaire n'est pas seulement une réponse à diverses agressions mais aussi un type de réponse qui peut affecter plusieurs types cellulaires."

Origine de la hyaline

L'unanimité n'est pas encore faite en ce qui concerne l'origine de la substance :

- Pour SMETANA par exemple (90) : la hyaline (étudiée dans les cirrhoses infantiles) apparait comme le résultat de la condensation puis de la fusion de mitochondries altérées.

- Pour ROY, RAMALINGASWAMI, et NAYAK (80) cette hyaline dériverait de la désintégration puis de la coalescence en une masse organisée des membranes du réticulum endoplasmique. En effet on note parfois dans les corps de MALLORY, et également en bordure, des fragments bien reconnaissables de réticulum et des ribosomes. Par ailleurs dans le reste du cytoplasme apparaissent des modifications des citernes, dilatées, déformées. Enfin les études histochimiques ont montré que

la substance est constituée de lipoproteines mais aussi d'une quantité notable de particules ribonucléiques qui pourraient provenir du réticulum endoplasmique.

- Mais l'absence de membrane limitante, la grande variabilité de taille des filaments rend cette hypothèse difficilement soutenable et YOKOO (100), établissant une analogie entre les fines fibrilles périphériques de 74 Angström et les filaments de nature contractile d'Amoeba protéus fait entrer la hyaline dans la catégorie des filaments cytoplasmiques, filaments à propriétés "contractiles et stabilisantes", synthétisées "à la suite de modifications de l'environnement cellulaire."

- Effectivement, la constitution des corps de MALLORY suggère qu'il s'agit d'un matériel synthétisé de novoet sans être aussi précis que YOKOO, ALBUKERK (2) suggère que les formations fibrillaires proviendraient de la fragmentation de certaines proteines cytoplasmiques (albumine, enzymes, ribosomes..) de-naturées puis repolymérisées. Le caractère basique fort de la substance serait en accord avec cette hypothèse de dénaturation (7-66-) de même que la localisation périnucléaire de la hyaline, puisque le noyau est bien le centre organisateur de la production cellulaire des proteines.

Rôle de l'alcool

Compte tenu de la non spécificité de la hyaline et de l'absence de connaissance de son origine, il est difficile de préciser le facteur responsable de son apparition dans la cellule. L'expérimentation en ce domaine est jusqu'alors de peu de secours : en effet, dans certains cas, on se rend compte que les amas décrits en microscopie optique ne correspondent pas en électronique à la hyaline fibrillaire et granuleuse mais à du réticulum endoplasmique (17 : étude en microscopie électronique de la "hyaline" observée chez le rat dans les tumeurs hépatiques induites par le 3'MEDAB), ou à des mitochondries altérées, dilatées (37-38 : étude en microscopie électronique de la "hyaline" observée chez le rat ou la souris après régime carencé en choline). Ailleurs, l'expérimentation aboutit à un foie stéatosique sans hyaline. Le seul travail intéressant est celui de RUBIN E. et LIEBER Ch. (81 ter) : comme ils avaient échoué dans leurs tentatives de reproduction, par l'administration d'alcool, de l'hépatite alcoolique, chez le rat ou chez les hommes "volontaires, alcooliques, et non alcooliques", les auteurs ont poursuivi leurs observations sur treize babouins (animaux dont l'architecture hépatique est absolument identique à celle de l'homme) et créé ainsi chez quatre d'entre eux le tableau clinique et biologique, anatomopathologique (trois biopsies, une autopsie) de l'hépatite alcoolique telle que nous l'avons décrite. Il est effectivement vraisemblable que l'alcool ait un rôle toxique direct sur le foie, en entrainant une acidose cellulaire responsable de la dénaturation des proteines du hyaloplasme (secondairement polymérisées en hyaline ALBUKERK 2).

Relations entre la hyaline alcoolique, l'hépatite alcoolique et la cirrhose hépatique.

Ce problème est excessivement délicat. S'il est sûr que la stéatose hépatique est une anomalie biochimique réversible qui ne peut être considérée

comme un état précirrhotique (et d'ailleurs, les lésions hépatiques déterminées par les grandes carences protidiques telles le kwashiorkor sont représentées histologiquement par une stéatose massive qui n'évolue jamais vers la cirrhose), il est beaucoup plus difficile de préciser le rôle cirrhogène de la hyaline ainsi que les rapports entre l'hépatite alcoolique et la cirrhose et notre travail ne nous permet pas de verser des éléments décisifs à cet important dossier. Il nous autorise seulement à faire quelques remarques :

- notons tout d'abord qu'aucune observation n'a porté, en microscopie électronique, à notre connaissance, sur les cellules nécrosées, mais toujours sur des cellules en état de dégénérescence. Dans ces cellules ont été vus, et nous en avons surtout dans notre deuxième prélèvement, des lipopigments. ALBUKERK (2) se sert de cette constatation d'une possible résorption de la hyaline pour infirmer son rôle cirrhogène. Dans la mesure où nous avons observé des amas de hyaline d'abord entourés de polynucléaires, puis d'histiocytes, puis de fibrose, il nous est difficile de ne pas penser que, lorsqu'une cellule est nécrosée, les phénomènes de macrophagie de la hyaline ne sont pas secondairement suivis de la formation d'une cicatrice fibreuse.

- cette même observation de la hyaline entourée de polynucléaires, puis d'histiocytes, puis de fibrose nous empêche d'accepter l'hypothèse de FELDMAN et collaborateurs (28 bis) qui envisagent la fibrose comme l'agent cytolytique responsable de la présence de hyaline.

- pour les autres auteurs de Montpellier (11-12-13-14) toutes les cirrhoses éthyliques résulteraient de poussées d'hépatite nécrosante, ayant eu ou non une traduction clinique. Nous ne possédons aucun argument qui nous permettre d'affirmer que la nécrose hyaline est un facteur obligatoire de la cirrhogénèse. Il est possible en tous cas que la difficulté de la mise en évidence des corps de MALLORY sur des prélèvements très fragmentaires explique en partie ces confusions. Quoiqu'il en soit, les études de RICE (79) ont montré que la présence de corps hyalins était un élément défavorable dans le pronostic des cirrhoses dites "portales".

En ce qui nous concerne, nous sommes frappés par l'existence, à côté des cirrhoses éthyliques annulaires habituelles, de cirrhoses particulièrement disséquantes et par place de type presque post nécrotique avec larges zones de fibrose irrégulièrement réparties dans les lobules, et au sein desquelles on identifie parfois de la hyaline.

Nous avons l'impression que ce type de cirrhose est effectivement secondaire à une hépatite alcoolique telle que nous l'avons décrite mais rien d'objectif ne nous permet de l'affirmer. Ces formes sont souvent rencontrées chez des femmes jeunes. Elles sont souvent graves cliniquement. Il est possible que les cirrhoses banales découlent du même processus et qu'il ne s'agisse que d'une différence d'intensité des phénomènes de nécrose. Cette différence d'intensité vient-elle d'une différence de type d'intoxication, d'une différence d'état antérieur du foie, ou d'une différence de "terrain" ? Tous ces problèmes restent pour l'instant sans réponse.

C O N C L U S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Nous avons dans ce travail, à travers les données de la littérature et grâce à l'étude de cinq observations, essayé de préciser les différents éléments de l'hépatite alcoolique. Malheureusement cette entité reste souvent méconnue d'une part, d'autre part et peut être en conséquence, sa place à côté des autres manifestations de l'éthylisme chronique est mal assurée.

Une meilleure connaissance en est pourtant souhaitable puisque seul un diagnostic rapide, incitant le malade à l'arrêt des boissons alcoolisées, lui donne une chance d'éviter de constituer plus ou moins rapidement une cirrhose. De toutes façons fera-t-il alors une cirrhose annulaire banale ou une cirrhose disséquante grave ? Nous ne pouvons actuellement répondre à cette question.

Sans doute la pratique, lorsqu'elle est possible, de biopsies répétées, l'observation plus fréquente en microscopie électronique, et surtout l'expérimentation permettront de progresser dans la compréhension de ces phénomènes de nécrose encore bien mal connus tant en ce qui concerne leur origine que leurs conséquences.

B I B L I O G R A P H I E .

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

1° - ALBOT G., PARTURIER-ALBOT M. ,NICOLESCU P.

Histologie, ultrastructure et histologie bio des hépatites sub-aiguës et des hépatites alcooliques cirrhogènes.

Revue Internationale d'Hépatologie 1968-18-117-154.

2° - ALBUKERK J., DUFFY J.

Origin of Alcoholic Hyaline.

Archives of Pathology 1972 - 93 - 510-517.

3° - BAGGENSTOSS A.H.

The Influence of Sex on the Pathologic Aspects of Cirrhosis of the Liver.

Post graduate Medecine 1959 - 26 -319-324.

4° - BAGGENSTOSS A.H.

The Changing Conceps of Pathology in Liver Disease.

American Journal of Digestive Diseases 1961 - 6 - 177-188.

5° - BAGGENSTOOS A.H., STAUFFER M.H.

Post Hépatitic and Alcoholic Cirrhosis : Clinicopathologic Study of 43 Cases of Bach.

Gastroenterology 1952 - 22 - 157-180.

6° - BALLARD H., BERSTEIN M., FARRAR J.T.

Fatty Liver Presenting as Obstructive Jaundice.

American Journal of Medicine 1961 - 30 - 196-201.

7° - BECKER B. J.P.

The Nature of Alcoholic Hyaline. A Histochemical Study.

Laboratory Investigation 1961 -10 - 527-554.

8° - BECKERTT A.G., LIVINGSTONE A.V., HILL K.R.

Acute Alcoholic Hepatitis.

British Medical Journal 1961 - 5260 - 1113 - 1119.

9° - BECKETT A.G., LIVINGSTONE A.V., HILL K.R.

Acute Alcoholic Hepatitis without Jaundice.

British Medical Journal 1962 - 5304 - 580-582.

10° - BERGERAULT PH. LEBODIC M.F., LENNE Y., LEBODIC L., OUDEA P., MINICONI P.

La fièvre "cryptogénétique" de la cirrhose alcoolique.

Annales de Gastroentérologie et d'Hépatologie 1973 - 9 - 537-545.

11° - BERTRAND M.L.

La nécrose alcoolique du foie. A propos d'un cas mortel.

Bordeaux Médical 1969 - 9 - 1869-1878.

12° - BERTRAND L., MICHEL H.

La nécrose alcoolique du foie.

La Revue du Praticien 1968 - XVIII - 2322-2330.

13° - BERTRAND L., PAGES A., MICHEL H.

La nécrose hyaline sclérosante du foie, hépatose cytolytique de l'alcoolisme chronique : son évolution cirrhogène.

Revue Internationale d'Hépatologie 1968 - 18 - 333-338.

14° - BERTRAND L., REYNOLDS T.B., MICHEL H.

La nécrose hyaline sclérosante du foie alcoolique.

La Presse Médicale 1968 - 74 - 2837-2842.

15° - BIAVA C.

Mallory Alcoholic Hyalin : a Herefore Unique Lesion of Hepatocellular Ergastoplasm.

Laboratory Investigation 1964 - 13 - 301-320.

16° - BOIVIN P., LAMELIN J., FAUVERT R.

Le syndrome clinique et biologique de la stéatose alcoolique.

La Revue de Médecine 1964 - 5 - 995-999.

17° - BRUNI C.

Hyaline Degeneration of Rat Liver Cells Studied with the Electron Microscope.

Laboratory Investigation 1960 - 9 - 209-215.

18° - CACHIN M., GALIAN Ph., GOUFFIER Et.

L'hépatite alcoolique aiguë.

Annales de Médecine Interne 1971 - 122 - 987-993.

18°BIS - CAMPRA J. HAMELIN E. KIRSCHBAUM R. OLIVIERM REDEKERA REYNOLDST.

Prednisone Therapy of Acute Alcoholic Hepatitis.

Annals of Internal Medicine 1973 - 79 - 625-631.

19° - CAROLI J., MAINGUET P., RICORDEAU P.

Contribution à l'étude des cirrhoses alcooliques.

Gastroentérologie Supplément 1961 - 95

20° - CHRISTOFFERSEN P., IVERSEN K., NIELSEN K., POULSEN H.

Alcoholic Hepatitis.

Scandinavian Journal of Gastroenterology 1970 - 5 - 633-638.

21° - CHRISTOFFERSEN P., JUHL E.

Mallory Bodies in Liver Biopsies with Fatty Changes but no Cirrhosis.

Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Section 1971 - 79 - 201-207.

22° - COLMAN R. W., SHEIN H.M.

Leucemoïd Reaction, Hyperuricemia, and Severe Hyperpyrexia Complicating a Fatal Case of Acute Fatty Liver of the Alcoholic.

Annals of Internal Medicine 1962 - 57 - 110-115.

23° - CONNOR C.L.

The Etiology Pathogenesis of Alcoholic Cirrhosis of the Liver.

The Journal of the American Medical Association 1939 - 112 - 387-389.

24° - DAVIDSON C.S., POPPER H.

Cirrhosis in Alcoholics

The American Journal of Medicine 1959 - XXVII - 193-195.

25° - DAVIS W.D., CULPEPPER W.S.

Cirrhosis of the Liver Associated with Alcoholism. Report of Acute Exacerbation with Serial Liver Biopsies.

Annals of Internal Medicine 1948 - 29 - 942-958.

26° - DEKKER A., KRAUSE J.R.

Hyaline Globules in Human Neoplasma.

Archives of Pathology 1973 - 95 - 178-181.

27° - EDMONSON H.A., PETERS R.L., REYNOLDS T.B., KUZAM O.T.

Sclerosing Hyaline Necrosis of the Liver in the Chronic Alcoholic. A Recognizable Clinical Syndrome.

Annals of Internal Medicine 1963 - 59 - 646-673.

27°BIS - ENA TR. IBUSCHMANN R. CHOMET B.

Ultrastructure of Cytoplasmic Hyaline Inclusion in a Case Human Hepatocarcinoma.

Gastroenterology 1973 - 655 - 802-810.

28° - ENRIQUEZ L., DIAZ-RUBIO GARCIA M. ZAMAROON A., DIAZ-RUBIO M.

La necrosis en las hepatapatias alcoholicas

Revista Espagnola de las Enfermedabes del Aparato Digestivo y de la Nutricion 1972 - XXXVII - 679-702.

28°BIS - FEDMANN G. OODEA P. MOLAS G.

Ultrastructure des Hépatocytes.

Presse Médicale 1970 - 78 - 409-414.

29° - FIESSINGER N., ALBOT. G.

Sur le développement et le groupement des cirrhoses du foie.

Annales d'Anatomie Pathologique et d'Anatomie Normale Médico chirurgicale 1929 - 7 bis - 895-930.

30° - FIESSINGER N., ALBOT G.

L'atrophie jaune sub-aiguë du foie.

Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris 1930 - 81 - 102-108.

31° - FLAX M.H., TISDALE W.A.

An Electron Study of Alcoholic Hyalin.

American Journal of Pathology 1964 - 44 - 441-453.

31°BIS - FORTIN R.

Degenerescence Hyaline de Mallory à localisation inhabituelle

Annales d'Anatomie Pathologique 1973 - 18 - 459-462.

32° - FRENCH S.W., IHRIG T.J., NORUM M.L.

A Method of Isolation of Mallory Bodies in a Purified Fraction.

Laboratory Investigation 1972 - 26 - 240-244.

33° - GILBERT A., CASTAIGNE J.

Etude sur la cirrhose hypertrophique diffuse alcoolique et tuberculeuse.

Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris 1901 - 52 - 63-78.

34° - GREENWOOD S.M., LEFFLER C.T., MINKOWITZ S.

The Increased Mortality Rate of Open Liver Biopsy in Alcoholic Hepatitis.

Surgery Gynecology and Obstetrics 1972 - 134 - 600-604.

35° - HALL E.M., MORGAN W.A.

Progressive Alcoholic Cirrhosis. A Clinical and Pathological Study of Sixty Eight Cases.

Archives of Pathology 1939 - 27 - 672-680.

36° - HALL E.M., OLSEN A.Y., DAVIS F.E.

Portal Cirrhosis Clinical and Pathologic Review of 782 Cases from 6 600 Necropsies.

The American Journal of Pathology 1953 - XXIX - 993-1027.

37° - HARTROFT W.S.

Experimental Reproduction of Human Hepatic Disease.

Progress in Liver Diseases.
New-York city : Grune and Station 1961 68-85.

38° - HARTROFT W.S.

The Sequence of Pathologic Events in the Development of Experimental Fatty Liver and Cirrhosis.

Annals of New-York Academy of Sciences 1954 - 51 - 633-645.

39° - HECHT Y. CHEVREL B., CAROLI J.

Les hépatites alcooliques sub-aiguës malignes

Revue Médico-chirurgicale des Maladies du foie de la rate et du pancréas 1969 - 44 - 236-246.

40° - HED R.

Clinical Studies in Chronic Alcoholism - Studies on Serum Transaminase Activity in Chronic Alcoholism.

Acta Medica Scandinavica 1959 - 165 - 161-166.

40°BIS - HERLICOVIEZ D.

Contribution à l'étude en microscopie électronique des anomalies mitochondriales dans les affections musculaires squelettiques.

Thèse Caen 1973.

41° - HIMSWORTH H.P., GLYNN L.E.

Massive Hepatic Necrosis and Diffuse Hepatic Fibrosis

Clinical Science 1944 - 5 - 94 -123.

42° - HINES J.D.

Reversible Megaloblastic and Sideroblastic Marrow Abnormalities in Alcoolic Patients.

British Journal of Hematology 1969 - 16 - 87.

43° - HUTTERER F., RUBIN E., POPPER H.

Mechanism of Collagen Resorption in Reversible Hepatic Fibrosis.

Experimental and Molecular Pathology 1964 - 3 - 215-223.

44° - JEZEQUEL A.M.

Dégénérescence myélinique des mitochondries de foie humain dans un épithélioma du cholédoque et un ictère viral.

Journal of Ultrastructure Research 1959 - 3 - 210-215.

45° - KARSNER H.T.

Morphology and Pathogenesis of Hepatic Cirrhosis

American Journal of Clinical Pathology 1943 - 13 - 569-606.

46° - KLATSKIN G.

The Role of Alcohol in the Pathogenesis of Cirrhosis

Yale Journal of Biology and Medicine 1953 - 26 - 23-37.

47° - KLATSKIN G. YESNER R.

Factors of the Treatment in Laennec's Cirrhosis.

Journal of Clinical Investigation 1949 - 28 - 723-735.

48° - KLEPPING Cl., MICHIELS R., DUSSERE P., CARLI M., VILLAND J.

Syndrome de Zieve. A propos de deux observations.

Semaine des Hôpitaux de Paris 1971 - 47 - 625-632.

49° - KLEPPING Cl., MICHIELS R., VILLAND J., CARLI H.

Hépatite alcoolique aiguë

Revue Française de Gastroentérologie 1973 - 87 - 5-13.

50° - KUHN C., KUO T.

Cytoplasmic Hyalin in Asbestosis

Archives of Pathology 1973 - 95 - 190-194.

51° - LAMELIN J.P., ORCEL L., BOIVIN P., FAUVERT R.

Etude clinique et biologique de 25 cas de stéatose hépatique éthylique.

Archives des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition 1965 - 54 - 737-778.

51°BIS - LANE B. LIEBER Ch.

Ultrastructural Alterations in Human Hepatocytes Following Ingestion of Ethanol with Adequate Diets.

American Journal of Pathology 1966 - 49 - 593.

52° - LEEVY C.M.

Clinical Diagnosis, Evaluation and Treatment of Liver Disease in Alcoholics

Federation Proceedings 1967 - 26 - 1474 - 1481.

53° - LEVINE R.A., RANEK L.

Asymptomatic Chronic Hepatitis

Gastroenterology 1970 - 58 - 871 - 878.

53°BIS - LIEBER C.

Hepatic and Metabolic Effects of Alcohol

Gastroenterology 1973 - 75 - 821-846.

54° - DELINT J., SCHMIDT W.

Mortality from Liver Cirrhosis and other Causes in Alcoholics.

Quaterly Journal of Studies on Alcohol 1970 - 31 - 705-709.

55° - LYON H. CHRISTOFFERSEN P.

Histocheminal Study of Mallory Bodies.

Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica 1971 - 79 - 649-657.

56° - MACSWEEN R.N.M.

Mallory's Hyaline in Primary Biliary Cirrhosis

Journal of Clinical Pathology 1973 - 26 - 340-342.

57° - MALLORY F.B.

Cirrhosis of the Liver. Five Different Types of Lesions from Which It May Arise.

Bulletin of Johns Hopkins Hospital 1911 - XXII - 1 - 75.

58° - MALLORY GK.

Liver Disease Associated with Chronic Alcoholism

Laboratory Investigation 1960 - 9 - 132 - 142.

59° - MICHEL H., REYNOLDS T.B., BERTRAND L.

L'hypertension portale de la nécrose hyaline sclérosante du foie au cours de l'alcoolisme chronique.

Revue Internationale d'Hépatologie 1966 - XVI - 1037-1044.

60° - MINAKER E. E., PORTA E.A.

Tinctorial Affinities of Experimentally Produced Mallory Bodies in Epon Embedded Hepatic Tissue of Rats.

Journal de Microscopie 1967 - 6 -41-52.

61° - MONROE S., FRENCH S.W., ZAMBONI L.

Mallory Bodies in a Case of Primary Biliary Cirrhosis An Ultrastructural and Morphogenetic Study.

American Journal of Clinical Pathology 1973-59-254-262.

62° - MOON J.H.

Histogenesis of Atrophic Cirrhosis.

Archives of Pathology 1932 - 13 - 691 -706.

63° - MORETTI G., STAEFFEN J., BALLAN P.

La nécrose parenchymateuse au cours de la cirrhose alcoolique du foie.

La Presse Médicale 1964 - 72 - 3109-3112.

64° - NAYAK N.C., SAGREYIA K., RAMALIN GASWAMI V.

Indian Childhood Cirrhosis. The Nature and Significance of Cytoplasmic Hyaline of Hepatocytes.

Archives of Pathology 1968 - 86 - 25-32.

65° - NORKIN SA.,CAMPAGNA-PINTO D.

Cytoplasmic Hyaline Inclusions in Hepatoma. Histochemical Study.

Archives of Pathology 1968 - 86 - 25-32.

66° - NORKIN S.A., WEITZEL R., CAMPAGNA-PINTO D. MAC DONALD R.A., MALLORY K.

"Alcoholic" Hyalin In Human Cirrhosis. Histochemical Studies.

American Journal of Pathology 1960 - 37 - 49-61.

67° - OUDEA P., FELDMANN G., DOMART OUDEA M.

L'hépatite alcoolique. Etude au microscope électronique.

Revue Internationale d'Hépatologie 1968 - XVIII - 155-166.

68° - PAPPENHEIMER A. HAWTHORNE J.

Certain Cytoplasmic Inclusions of Liver Cells

American Journal of Pathology 1936 - 12 - 625-633.

69° - PEREZ-TAMAYO R.

Diffuse Interstitial Cirrhosis

American Journal of Clinical Pathology 1958 - 29 - 226 -235.

70° - PETERMEISTER H. SZANTO P.B.

Occurence of Mallory's Bodies in Acute Symptomatic and Asymptomatic Hepatitis.

Gastroenterology 1963 - 44 - 484.

70°BIS - PETERS R. REYNOLDS T.

Hepatic Changes Simulating Alcoholic Liver Disease Post Ileojejunale By Pass.

Gastroenterology 1973 - 65 - 564.

71° - PHILLPS G.B., DAVIDSON C.S.

Acute Hepatic Insufficiency of the Chronic Alcoholic.

A.M.A. Archives of Internal Medicine 1954- 94 - 585-603.

72° - POPPER M.

What is Chronic Hepatitis ?

Gastroenterology 1966 - 50 - 444-448.

73° - POPPER H., ELIAS H., PETTY D.E.

Vascular Pattern of the Cirrhosis Liver

American Journal of Clinical Pathology 1952 - 22 - 718 -729.

74° - POPPER H., SZANTO P.B.

Intra hepatic Cholestasis

Gastroenterology 1956 - 31 - 683-699.

75° - POPPER H., SZANTO P.B.

Fatty Liver with Hepatic Failure in Alcoholics

Journal of the Mt Sinai Hospital 1957 - 24 - 1121-1131.

76° - POPPER H., SZANTO P.B., PARTHASARATHY M.

Florid Cirrhosis

American Journal of Clinical Pathology 1955 - 25 - 889-904.

76°BIS - PORTA E., BERGMAN B., STEINA.

Acute Alcoholic Hepatitis

American Journal of Pathology 1965 - 46 - 657-676.

77° - PORTA E.A., GOMEZ-DUMM C.L.A.

A New Experimental Approach in the Study of Chronic Alcoholism.

Laboratory Investigation 1968 - 18 - 352-364.

78° - REPPART J.T., PETERS R.L., EDMONSON H.A., BAKER R.F.

Electron and Light Microscopy of Sclerosing Hyaline Necrosis of the Liver

Laboratory Investigation 1963 - 12 - 1138-1153.

84° - SCHAFFNER F., LOEBEL A., WEINER H.A., BARKA T.

Hepatocellular Cytoplasmic Changes in Acute Alcoholic Hepatitis.

Journal of American Medical Association JAMA. 1963 - 183 -343-346.

85° - SCHAFFNER F., POPPER H.

Morphologic Studies of Cholestasis

Gastroenterology 1959 - 37 - 565-573.

85°BIS - SCHAFFNER F., STERNLIEB I., BARKATT.

Hepatocellular Changes in Wilson's Disease.

American Journal of Pathology 1962 - 41 - 315-328.

86° - SCORNET JP.

Thèse 1972.

87° - SCORNET J.P., LENNE X., OUDEA P., MINICONI P.

L'hépatite alcoolique à corps de Mallory. Etude anatomo-clinique.

88° - SEIFE M., KESSLER B.J., LISA J.R.

Clinical, Functional and Needle Biopsy Study of the Liver in Alcoholism.

Archives of Internal Medicine 1950 - 86 - 658-670.

89° - SICOT C.

L'hépatite alcoolique aiguë.

Le Concours Médical 1973 - 95 - 5955-5962.

90° - SMETANA H.F., HADLEY G.G., SIRSAT S.M.

Infantile Cirrhosis

Pediatrics 1961 - 28 - 107-125.

91° - SMUCKLER E.

The Ultrastructure of Human Alcoholic Hyaline.

The American Journal of Clinical Pathology 1968 - 49 - 790-797.

79° - RICE J.D., YESNER R.

The Prognostic Significance of So-Called Mallory Bodies in Portal Cirrhosis.

A.M.A. Archives of Internal Medecine 1960 - 105 - 99-104.

79°BIS - ROGER S.A., NEWBERNE P.

Animal Model of Human Disease

American Journal of Pathology 1973 - 73 - 817-820.

80° - ROY S., RAMALINGASWAMI V., NAYAK N.C.

An Ultrastructural Study of the Liver in Indian Chidlhood

Cirrhosis with Particular Reference to the Structure of Cytoplasmic Hyaline. Gut 1972 - 12 - 693-701.

81° - RUBIN E., LIEBER Ch.

Early Fine Structural Changes in the Human Liver Induced by Alcohol.

Gastroenterology 1967 - 52 - 1.

81°BIS - RUBIN E., LIEBER Ch.

Alcohol-Induced Hepatic Injury in Non Alcoholic Volunteers.

The New England Journal of Medicine 1968 - 278 - 869-876.

81°TER - RUBIN E., LIEBER Ch.

Fatty Liver, Alcoholic Hepatitis and Cirrhosis Produced by Alcohol in Primates.

The New England Journal of Medicine 1974 - 290 - 128-134.

82° - SABOURIN Ch.

Sur une variété de cirrhose hypertrophique du foie.

Archives de Physiologie 1881 - VIII - 584-639.

83° - SABOURIN Ch.

Contribution à l'étude anatomopathologique des cirrhoses graisseuses.

Revue de Medecine 1884 - 4 - 113-123.

91°BIS - SVOBODA D., HIGGINSON J.

Ultrastructural Changes Produced by Proteins and Related Deficiences in the Rat Liver.

American Journal of Pathology 1964 - 44 - 645.

92° - SVOBODA D.J., MANNING R.T.

Chronic Alcoholism with Fatty Metamorphosis of the Liver.

American Journal of Pathology 1964 - 44 - 645-666.

93° - THALER H.

Hepatites alcooliques aiguës et sub-aiguës et leurs conséquences Etude histologique.

Revue Internationale d'Hépatologie 1968 - 18 - 171.

94° - UGARTE G., ITURRIAGA H., INSUNZA I.

Some Effects of Ethanol on Normal and Pathologic Livers.

Progress in Liver Diseases New-York City : Grune et Stratton 1961 - 355-370.

95° - VALLEE B.L., WACKER W.E.C., BARTHOLOMAY A.F., HOCH F.L.

Zinc Metabolism in Hepatic Dysfunction.

The New England Journal of Medicine 1957 - 257 - 1055-1065.

96° - VOLWILER W., JONES C., MALLORY T.

Criteria for the Measurement of Results of Treatment in Fatty Cirrhosis.

Gastroenterology 1948 - 11 - 164-181.

97° - WATRACH A.M.

Degeneration of Mitochondria in Lead Poisoning

Journal of Ultrastructure Research 1964 - 10 - 177-181.

98° - WILGRAM G.

Experimental Laënnec Type of Cirrhosis in Monkeys.

Annals of Internal Medicine 1959 - 51 - 1134-1157.

99° - YOKOO H., MINICK O., BATTI F., KENT G.

Morphologic Variants of Alcoholic Hyalin.

American Journal of Pathology 1972 - 69 - 25 -40.

100° - Table Ronde : Stéatose et Cirrhose.

IIe congré Mondial de Gastroentérologie Munich 1962 - III - 257-293.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse :

VU, le Doyen de la Faculté :

VU et permis d'imprimer :
Le Président de l'Université de CAEN